

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA



**EFICACIA DE LA CARBETOCINA EN LA PREVENCIÓN
DE LA HEMORRAGIA POST CESÁREA EN
GESTACIONES GEMELARES.**

TESIS DOCTORAL

LAURA SOTILLO MALLO

Madrid, 2015

Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Ginecología

**EFICACIA DE LA CARBETOCINA EN LA PREVENCIÓN
DE LA HEMORRAGIA POST CESÁREA EN
GESTACIONES GEMELARES.**

**Trabajo presentado para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía**

Doctorando: LAURA SOTILLO MALLO

**Directores: PROF. JOSE LUIS BARTHA RASERO.
DRA. MARÍA DE LA CALLE FÉRNANDEZ-MIRANDA.**

Madrid, 2015

“Según vamos adquiriendo conocimientos, las cosas no se hacen más comprensibles sino más misteriosas”

(Albert Schweitzer)

A mi abuelo, echo de menos tus sabios consejos

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Jose Luis Bartha Rasero, director de la tesis, por su apoyo en la realización de la misma y por mostrarme el hermoso mundo de la investigación.

A la Dra. María de Calle Fernández-Miranda, co-directora de tesis, por creer en mi y apoyarme en cada paso para la realización de este trabajo.

A la Dra María Dolores Diestro Tejada, porque sin su ayuda y cariño nunca me hubiera embarcado en la realización de una tesis doctoral.

A todos mis compañeros del **Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario La Paz**, por hacer cada día fácil lo difícil.

Al servicio de **Anestesia y Reanimación de la Maternidad del Hospital Univeristario La Paz**, por su inestimable ayuda para la recogida de datos.

Al equipo de paritorio, el **Dr. Magdaleno Dans, la Dra Sancha y la Dra. López Magallón**, porque todos los que hemos sido residentes suyos sabemos lo mucho que les debemos.

A Borja, por ser el mejor compañero de viaje. Gracias por tu paciencia y cariño. Sin tu apoyo incondicional no lo hubiera conseguido.

A mis padres, a quienes todo les debo. Gracias por luchar todo los días para convertir mi sueño en realidad.

A mis hermanos por compartir conmigo no solo los buenos momentos.

A Alba y a Iván, por vuestra sonrisa incondicional.

A mi abuela, por enseñarme a luchar cada día.

A Cora, por estar siempre a mi lado.

A mis amigas María, Elena, Inés, María, Andrea...por ser el mejor ejemplo de que con trabajo y constancia todo es posible.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

(por orden alfabético)

ADH	Hormona antidiurética.
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos.
Aprox	Aproximado.
Bi bi	Gestación bicorial biamniótica
C	Carbetocina.
col	colaboradores.
CU	Cordón umbilical.
DC	Doble ciego.
DPPNI	Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinsera.
DS	Desviación típica o desviación estándar.
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
ECG	Electrocardiograma.
EEUU	Estados Unidos.
FIV	Fecundación in vitro.
FSH	Hormona foliculo estimulante.
h	hora/s.
Hb	Hemoglobina.
HPP	Hemorragia posparto.
HTA	Hipertensión arterial.
Hto	Hematocrito.
HULP	Hospital Universitario de La Paz.
IA	Inseminación artificial.

IC	Intervalo de confianza.
Inf	Inferior.
IM	Intramuscular.
IV	Intravenoso.
Kg	kilogramos.
lpm	latidos por minuto.
mgr	miligramo/s.
min	minuto/s.
ml	mililitro/s.
Mono-bi	Gestación monocorial biamniótica.
Mono-mono	Gestación monorial monoamniótica.
O	Oxitocina.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OR	Odds Ratio.
PIP2	Fosfatilinositol bifosfato.
PVL	Precio de venta del laboratorio.
PVP	Precio de venta pública.
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
Satur O2	Saturación de oxígeno.
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
Sup	Superior
TA	Tensión Arterial.

TAD	Tensión Arterial diastólica.
TAS	Tensión arterial sistólica.
TRA	Técnica de reproducción asistida.
TTO	Tratamiento.
UI	Unidades Internacionales.
vs	versus.
VS	Volumen sanguíneo.
WHO	Organización Mundial de la Salud.

ÍNDICE GENERAL.

EFICACIA DE LA CARBETOCINA EN LA PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA POST CESÁREA EN GESTACIONES GEMELARES:

1	INTRODUCCIÓN.....	21
1.1	HEMORRAGIA POSPARTO:.....	23
1.1.1	HISTORIA:.....	23
1.1.2	EPIDEMIOLOGÍA Y DEFINICIÓN:.....	23
1.1.3	CLASIFICACIÓN, ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO:.....	27
1.1.4	CLÍNICA Y EL DIAGNÓSTICO:.....	38
1.1.5	PREVENCIÓN:.....	40
1.1.6	MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGÍA POSTPARTO:.....	87
1.2	GESTACIÓN GEMELAR:.....	90
1.2.1	EPIDEMIOLOGÍA:.....	90
1.2.2	COMPLICACIONES DE LA GESTACIÓN GEMELAR Y DEL PARTO:.....	92
1.3	USO DEL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE LA CARBETOCINA EN LA GESTACIÓN GEMELAR:	97
1.4	ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA:.....	98
1.4.1	EPIDEMIOLOGÍA ACTUAL DE LA HPP:.....	98
1.4.2	EPIDEMIOLOGÍA ACTUAL DE LA GESTACIÓN GEMELAR:.....	98
1.4.3	USO ACTUAL DE LA CARBETOCINA:.....	99
1.4.4	USO DE LA OXITOCINA Y DE LA CARBETOCINA SEGÚN LAS DIFERENTES GUÍAS CLÍNICAS:.....	100
2	HIPÓTESIS	101
3	MATERIAL Y MÉTODO	105
3.1	PACIENTES Y ÁMBITO DE ESTUDIO:.....	107
3.2	TIEMPO DE RECOGIDA:.....	107
3.3	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA:.....	108
3.4	PROTOCOLO DE ANALGESIA:.....	109
3.4.1	CESAÉREAS PROGRAMADAS:.....	109
3.4.2	CESÁREAS URGENTES:.....	109
3.5	CARACTERÍSTICAS Y DOSIS DE LOS FARMACOS EMPLEADOS:.....	110
3.5.1	FÁRMACOS A ESTUDIO:.....	110
3.5.2	UTEROTÓNICOS ADICIONALES:.....	112
3.6	MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS:.....	113
3.7	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN:.....	114
3.7.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	114

3.7.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	114
3.8	VARIABLES ESTUDIADAS:	115
3.8.1	CARACTERÍSTICAS BASALES Y OBSTÉTRICAS DE LAS PACIENTES:	115
3.8.2	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS NEONATOS:	115
3.8.3	VARIABLES QUE AUMENTAN EL RIESGO DE HPP:	115
3.8.4	VARIABLES RELATIVAS A LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO:	116
3.8.5	VARIABLES RELATIVAS A LOS RESULTADOS NEONATALES:	116
3.9	MÉTODO ESTADÍSTICO:	117
4	RESULTADOS	119
4.1	CARACTERÍSTICAS BÁSALES Y OBSTÉTRICAS DE LAS PACIENTES:	121
4.1.1	EDAD:	122
4.1.2	PARIDAD:	123
4.1.3	TIPO DE GESTACIÓN :	124
4.1.4	CORIONICIDAD:	126
4.1.5	FACTORES DE RIESGO OBSTÉTRICOS:	127
4.1.6	TIPO DE CESÁREA:	133
4.1.7		133
4.2	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS NEONATOS:	135
4.2.1	SEMANAS DE GESTACIÓN:	135
4.2.2	PESO DE LOS RECIEN NACIDOS AL NACIMIENTO:	136
4.2.3	PRESENTACIÓN DEL PRIMER GEMELO:	137
4.2.4	SEXO DE LOS RECIÉN NACIDOS:	138
4.3	RESULTADOS PRIMARIOS:	139
4.3.1	SANGRADO INTRAOPERATORIO Y TIEMPO QUIRÚRGICO:	139
4.3.2	DISMINUCIÓN DE LA HEMOGLOBINA / HEMATOCRITO:	141
4.3.3	USO DE UTEROTÓNICOS ADICIONALES:	143
4.3.4	TRATAMIENTO DE LA ANEMIA:	148
4.3.5	TRATAMIENTO ADICIONAL (HEMATOLÓGICO O UTEROTÓNICO):	154
4.4	RESULTADOS SECUNDARIOS:	156
4.4.1	APGAR PRIMER GEMELO:	156
4.4.2	APGAR DEL SEGUNDO GEMELO:	157
4.5	TABLA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS:	158
5	DISCUSIÓN	159
5.1	IMPORTANCIA CLÍNICA DEL ESTUDIO:	161

5.2	TIEMPO QUIRÚRGICO:	163
5.3	PÉRDIDA HEMÁTICA:	164
5.3.1	SANGRADO INTRAOPERATORIO:	164
5.3.2	CAIDA DE LA HEMOGLOBINA y/o HEMATOCRITO.....	167
5.4	USO DE UTEROTÓNICOS ADICIONALES:	169
5.5	TRATAMIENTOS PARA LA ANEMIA:	171
5.5.1	TRANSFUSIÓN:	171
5.5.2	FERROTERAPIA:	172
5.5.3	NECESIDAD DE TRATAMIENTO PARA LA ANEMIA:	173
5.5.4	MODELO PREDICTIVO:	174
5.6	TRATAMIENTO ADICIONAL:	175
5.7	APGAR DE LOS RECIÉN NACIDOS:	176
5.8	EFICIENCIA:	177
6	CONCLUSIONES:	181
7	BIBLIOGRAFÍA:	185
8	ANEXOS	207

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Distribución de las causas de muerte materna mundial entre	24
Tabla 2: Distribución de las causas de mortalidad materna por hemorragia, en el periodo comprendido entre Enero del 2003 y Diciembre del 2009 ¹	25
Tabla 3: Clasificación y codificación de las causas de HPP ²¹ . ICD: International Classification of Disease.	28
Tabla 4: Causas de hemorragia posparto y odds ratio. *DPPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera ^{5,17,40}	37
Tabla 5: Comparación de la oxitocina frente al NO uso de uterotónicos. Incidencia de HPP (sangrado mayor o igual a 500 ml) ⁵⁸	46
Tabla 6: Comparación de oxitocina frente al NO uso de uterotónicos. Resultados de la necesidad de uterotónicos adicionales ⁵⁸	47
Tabla 7: Comparación de la Oxitocina frente al NO uso de uterotónicos. Necesidad de extracción manual de placenta ⁵⁸	48
Tabla 8: Comparación de la Oxitocina frente a los Ergóticos. Incidencia de HPP (mayor o igual a 500 ml) ⁵⁸	49
Tabla 9: Oxitocina vs Ergóticos. TAD >100 ⁵⁸	50
Tabla 10: Oxitocina vs Ergóticos: Necesidad de extracción manual de placenta ⁵⁸	50
Tabla 11: Sintometrina vs Oxitocina. Sangrado mayor o igual a 500 ml ⁷²	54
Tabla 12: Comparación de los efectos secundarios del misoprostol vs los efectos secundarios de la oxitocina ⁹⁶	62
Tabla 13: Efectos secundarios de la carbetocina ^{105,109}	66
Tabla 14: Carbetocina vs Oxitocina. Necesidad de masaje uterino o uterotónicos adicionales ¹¹⁴	68
Tabla 15: Resultados de tono uterino y necesidad de uterotónicos adicionales obtenidos con las diferentes dosis de carbetocina ¹¹⁷	70
Tabla 16: Estudios del uso de carbetocina en cesáreas.	73
Tabla 17: Efectos secundarios y límite de dosis para la aparición de efectos adversos tras la administración de carbetocina ¹²²	75
Tabla 18: Comparación de los resultados obtenidos por Su y cols. con el uso de la carbetocina, frente a los obtenidos con el uso de la sintometrina ¹²⁸	79
Tabla 19: Resultados obtenidos por Askaar y cols., con el uso de la carbetocina frente a los de la sintometrina ¹²⁹	80
Tabla 20: Comparación de los efectos adversos secundarios al uso de la carbetocina vs al uso de la sintometrina ¹²⁹	81

Tabla 21: Estudios que valoran el uso de la carbetocina en partos vaginales.	83
Tabla 22: Uso de la carbetocina según las diferentes guías clínicas ^{4,5,6,44,55}	100
Tabla 23: Test de Apgar.	116
Tabla 24: Características basales.	121
Tabla 25: Edad.	122
Tabla 26: Tipo de gestación.	125
Tabla 27: Patología placentaria y necesidad de tratamiento para la anemia.	132
Tabla 28: Tipo de cesárea.	133
Tabla 29: Edad gestacional al parto.	135
Tabla 30: Peso al nacimiento.	136
Tabla 31: Sangrado intraoperatorio y tiempo quirúrgico.	139
Tabla 32: Sangrado >500 ml.	140
Tabla 33: Diferencia de Hb y Hto.	142
Tabla 34: Uso de uterotónicos adicionales.	143
Tabla 35: Uso de Methergín®.	146
Tabla 36: Misoprostol.	147
Tabla 37: Necesidad de tratamiento para la anemia.	148
Tabla 38: Necesidad de transfusión sanguínea.	150
Tabla 39: Ferroterapia IV.	152
Tabla 40: Modelo predictivo de la necesidad de tratamiento para la anemia.	153
Tabla 41: Necesidad de tratamiento adicional.	155
Tabla 42: Resultados obtenidos en nuestro estudio.	158

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Causas de HPP.	29
Figura 2: Ratio de HPP por atonía cada 100 partos ²⁷	31
Figura 3: Ratios de HPP severa por cada 10.000 partos ²⁷	32
Figura 4: Incidencia de la HPP severa general y sus dos subtipos, atónica y no atónica por cada 1000 partos ²⁸	34
Figura 5: Incidencia de HPP con transfusión, histerectomía o reparación uterina por cada 1000 partos ²⁸	35
Figura 6: Clasificación del shock, porcentaje de volumen sanguíneo perdido y síntomas acompañantes ^{6,15,43}	39
Figura 7: Estructura de la oxitocina y la vasopresina.	42
Figura 8: Receptor de oxitocina ^{50,55}	44
Figura 9: Farmacocinética del misoprostol ⁸⁰	59
Figura 10: Comparación de la concentraciones séricas del misoprostol y la oxitocina a lo largo de la tercera fase del parto en 12.979 gestantes ⁹⁵	61
Figura 11: Comparación entre la molécula de oxitocina y carbetocina ¹⁰²	63
Figura 12: Comparación en el uso de uterotónicos adicionales y de necesidad de masaje uterino ¹¹⁴	68
Figura 13: Carbetocina vs oxitocina en pacientes con factores de riesgo; Tono uterino ¹¹⁹	71
Figura 14: Carbetocina vs Oxitocina en pacientes con factores de riesgo de HPP ¹¹⁹	72
Figura 15: Número de partos atendidos en HULP, y porcentaje de partos gemelares.	98
Figura 16: Distribución por años de las recogida de pacientes.	107
Figura 17: Syntocinon®.	111
Figura 18: Duratobal®.	112
Figura 19: Paridad.	123
Figura 20: Corionicidad.	126
<i>Figura 21: Factores de riesgo obstétrico.</i>	<i>127</i>
Figura 22: Tipo de cesárea.	134
Figura 23: Presentación del primer gemelo.	137
Figura 24: Sexo de los recién nacidos.	138
Figura 25: Diferencia de Hb.	141

Figura 26: Diferencia de Hto	141
Figura 27: Methergín®.	146
Figura 28: Misoprostol.	147
Figura 29: Necesidad de tratamiento de la anemia.	149
Figura 30: Transfusión.....	150
Figura 31: Necesidad de tratamiento adicional.	155
Figura 32: Apgar del primer gemelo.....	156
Figura 33: Apgar Segundo Gemelo.....	157

1 INTRODUCCIÓN

1.1 HEMORRAGIA POSPARTO:

1.1.1 HISTORIA:

El Taj Majal (“Palacio Corona”) de la India, reconocido por la UNESCO en 1983 y considerado una de las Nuevas Siete Maravillas del Mundo, es uno de los mejores monumentos al amor contruidos a lo largo de la historia de la humanidad.

El emperador de la dinastia mongol, Shan Jahan lo mandó edificar en Agra (India), en honor a su mujer Arjumand Bano Begum, más conocida como Mumtaz Mahal (“Elegida de Palacio”) que murió en 1630 a causa de una hemorragia tras el parto de su decimocuarta hija.

Para ello ordenó usar el mejor marmol del mundo, y desvió el cauce del río Yamuna, para que las aguas de este se reflejaran en las paredes. Más de 20.000 obreros trabajaron desde 1631 hasta 1654 en la construcción del monumento más simbólico de la India.

Este es el primer caso recogido en la historia de una hemorragia posparto.

1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA Y DEFINICIÓN:

EPIDEMIOLOGÍA:

A pesar del desarrollo y la implantación de los cuidados materno-fetales en la obstetricia moderna se estima que la hemorragia produce aproximadamente 95.000 muertes anuales en todo el mundo, de las cuales más de 68.000 se producen durante el puerperio¹, lo que significa una muerte materna cada menos de 8 minutos. Por eso se posiciona a la hemorragia posparto (HPP) como la primera causa de muerte y morbilidad materna^{1,2}.

Tal y como recoge la Organización Mundial de la Salud (OMS) basándose en los datos obtenidos entre Enero del 2003 y Diciembre del 2009¹, la hemorragia constituye la principal causa directa de muerte materna a nivel mundial, tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo, representando el 27.1% de todas las muertes, seguida por los trastornos hipertensivos con un 14% y la sepsis con un 10.7% (Tabla 1).

	Abortion		Embolism		Haemorrhage		Hypertension		Sepsis		Other direct causes		Indirect causes	
	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)
Worldwide	193 000	7.9% (4.7-13.2)	78 000	3.2% (1.8-5.5)	661 000	27.1% (19.9-36.2)	343 000	14.0% (11.1-17.4)	261 000	10.7% (5.9-18.6)	235 000	9.6% (6.5-14.3)	672 000	27.5% (19.7-37.5)
Developed regions	1100	7.5% (5.7-11.6)	2000	13.8% (10.1-22.0)	2400	16.3% (11.1-24.6)	1900	12.9% (10.0-16.8)	690	4.7% (2.4-11.1)	2900	20.0% (16.6-27.5)	3600	24.7% (19.5-33.9)
Developing regions	192 000	7.9% (4.7-13.2)	76 000	3.1% (1.7-5.4)	659 000	27.1% (19.9-36.4)	341 000	14.0% (11.1-17.4)	260 000	10.7% (5.9-18.7)	232 000	9.6% (6.4-14.3)	668 000	27.5% (19.7-37.6)

Tabla 1: Distribución de las causas de muerte materna mundial entre Enero del 2003 y Diciembre del 2009¹.

De las muertes maternas por hemorragia, más de dos tercios son atribuibles a una hemorragia posparto, siendo el resto hemorragías acontecidas durante la gestación o durante el trabajo de parto (Tabla 2).

Pero bien es verdad, que en los países desarrollados, se produce un mayor número de muertes por trastornos hipertensivos (1900 en siete años) que por HPP (1200 en siete años).

	Antepartum		Intrapartum		Postpartum		Haemorrhage total	
	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)
Worldwide	158 000	6.5% (4.3-9.6)	23 000	0.9% (0.4-2.2)	480 000	19.7% (12.9-28.9)	661 000	27.1% (19.9-36.2)
Developed regions	700	4.8% (3.3-7.9)	510	3.5% (1.6-11.1)	1200	8.0% (4.7-15.5)	2400	16.3% (11.1-24.6)
Developing regions	157 000	6.5% (4.3-9.6)	23 000	0.9% (0.4-2.2)	479 000	19.7% (12.9-29)	659 000	27.1% (19.9-36.4)

Tabla 2: Distribución de las causas de mortalidad materna por hemorragia, en el periodo comprendido entre Enero del 2003 y Diciembre del 2009¹.

La hemorragia posparto presenta una incidencia del 4-6% en los países desarrollados^{1,4-6}, aunque algunos estudios estiman que puede llegar a complicar hasta el 15% de los partos⁷, y esta variabilidad de rango es debida a la existencia de múltiples definiciones².

DEFINICIÓN:

En la actualidad no existe consenso a la hora de definir cuando un sangrado ha de considerarse una hemorragia posparto. Clásicamente se ha usado la definición establecida por la OMS, según la cual la HPP es la pérdida de **más de 500 mililitros (ml) de sangre tras un parto vaginal y de más de 1000 ml tras un parto mediante cesárea³**.

Los problemas que plantea esta definición son dos: por una lado la tendencia de los profesionales a infraestimar el sangrado cuando se realiza una estimación visual del mismo^{8,9,10}; y por otro la existencia de estudios que han demostrado que cuando se lleva a cabo una medida objetiva de la cantidad de sangre perdida tras un parto vaginal o mediante cesárea sin complicaciones, la

cantidad de sangre perdida es similar a la cantidad de sangre que se ha propuesto para la definición de HPP⁹.

Otra definición que se ha propuesto es aquella que propone considerar HPP todo aquel sangrado que produce una **disminución de al menos un 10% de la hemoglobina** posparto comparada con la hemoglobina preparto¹¹.

Esta definición presenta varios inconvenientes como son el establecimiento de un diagnóstico de forma retrospectiva cuando nos encontramos ante una patología en la cual el diagnóstico temprano es de vital importancia, además sabemos que la cantidad de hemoglobina también va a depender de la cantidad de sueros usados durante el parto, y lo que es más importante, la pérdida de un 10% de la hemoglobina no van a tener las mismas consecuencias hemodinámicas en una paciente con un anemia (deficit de hierro, talasemia..), con estados de hemoconcentración (por deshidratación, hipertensión gestacional con proteinuria), con una patología cardíaca de base, que en una paciente sana con unos buenos niveles de hemoglobina preparto¹.

Por todo ello algunos expertos han propuesto una tercera definición que es aquella que establece como HPP todo aquel **sangrado que produzca síntomas de hipovolemia en una puerpera tales como sudoración, mareo, taquicardia**¹¹...

Sin embargo, sabemos que los síntomas de hipovolemia se van a presentar más tardíamente, ya que el deterioro de los signos vitales no aparece hasta que no se ha perdido más de 1 litro de sangre¹². Esto es debido al desarrollo de mecanismos de compensación a lo largo de la gestación, como son la expansión de un 30-50% del volumen plasmático^{13,14} y el aumento de la masa eritrocitaria en aproximadamente un 25%¹⁴.

1.1.3 CLASIFICACIÓN, ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO:

CLASIFICACIÓN:

1.1.3.1.1 Según el momento de la aparición⁵:

1.1.3.1.1.1 PRIMARIA: *la que tiene lugar en las primeras 24 horas tras el parto.*

1.1.3.1.1.2 SECUNDARIA: *todo sangrado que aparece transcurridas 24 horas desde el parto pero antes de las primeras 6-12 semanas tras el mismo.*

1.1.3.1.2 Según la cantidad de sangre perdida⁵:

1.1.3.1.2.1 MENOR: *todo sangrado superior ≥ 500 ml.*

1.1.3.1.2.2 MAYOR: *toda pérdida sanguínea ≥ 1000 ml. Subdividida a su vez en moderada (1000-2000ml) y severa (>2000 ml).*

Algunos autores han hablado de hemorragia mayor o muy severa como aquella que produce una pérdida mayor de 2,5 litros de sangre, que precise tratamiento para coagulopatía o cuando se transfunden más de 5 unidades de sangre¹⁵. En países desarrollados como Escocia se estima que esta hemorragia que pone en riesgo la vida de la paciente ocurre en 3,7 de cada 1000 partos¹⁶.

1.1.3.1.3 Según la causa²¹ (Tabla 3):

Causas de HPP	Código ICD-9	Código ICD-10	Clasificación de Escocia
Hemorragía de la tercera fase (HPP debida a una retención placentaria)	666.0	072.0	Hemorragía debida a productos retenidos
Otras HPP inmediatas, dentro de las primeras 24 horas tras la salida de la placenta	666.1	072.1	Hemorragía debida a una atonía uterina
HPP retrasada o secundaria(después de las primeras 24 horas tras el parto)	666.2	072.2	
Defectos posparto de la coagulación	666.3	072.3	
Otras causas			Hemorragía por abrupcio, placenta previa, trauma u otras causas

Tabla 3: Clasificación y codificación de las causas de HPP²¹. ICD: International Classification of Disease.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO:

Para recordar las causas de HPP primaria, clásicamente se ha usado la **regla nemotécnica de las “4 T”** que son: **tono** (atonia uterina), **tejido** (retención de restos ovulares), **trauma** (lesiones en canal blando del parto o puntos sangrantes en cavidad abdominal en el caso de tratarse de una cesárea), **trombina** (alteraciones en la coagulación), (Figura1):

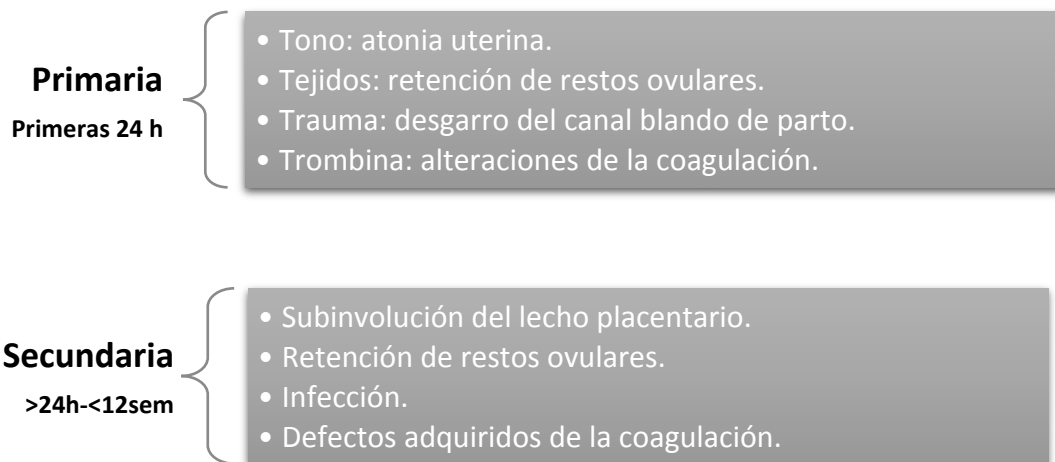


Figura 1: Causas de HPP.

1.1.3.1.4 TONO:

La atonia uterina constituye la principal causa de HPP. La falta de tono uterino complica uno de cada 20 partos y es la responsable de al menos el **60-70%** de los casos de HPP^{11,17,18}.

Tras la expulsión de la placenta se produce la contracción miometrial que permite la oclusión de los vasos sanguíneos uterinos, son las denominadas “Ligaduras vivientes de Pinard”. La atonia uterina constituye un error en este proceso fisiológico, que produce el cese del sangrado puerperal^{15,19}.

A término el flujo sanguíneo uterino a través de la inserción uterina placentaria alcanza los 700-900 ml/min. En la mujer no gestante la perfusión uterina constituye un 5% del gasto cardiaco en una mujer gestante a término este aumenta alcanzando el 12% del GC²⁰, por ello todo factor que impida una contracción uterina eficaz producirá una rápida e importante pérdida sanguínea.

Entre los factores de riesgo más conocidos de atonia uterina se encuentran: la multiparidad, la coriamnionitis, el parto prolongado, el uso de agentes que producen relajación uterina (tocolíticos, anestésicos halogenados, nitroglicerina), antecedentes de HPP y todo aquello que condicione una sobredistensión uterina como es la gestación múltiple, el polihidramnios o la macrosomía fetal¹¹.

En la última década han surgido numerosos trabajos que recogen un aumento de la incidencia de HPP en países desarrollados como Australia, Canadá, Irlanda o Estados Unidos (EEUU), sobre todo debida a atonia posparto²¹⁻²⁶. Ante estos hallazgos fueron muchos los que pensaron, o incluso en pequeños subgrupos de estudio encontraron, que quizás dicho aumento en la incidencia de la HPP podría ser debida a un incremento de algunos factores de riesgo ya conocidos como son la edad materna avanzada, un mayor índice de masa corporal medio entre las gestantes, un aumento de la incidencia de partos inducidos, una mayor tasa de pacientes con cesárea anterior, o el incremento de las gestaciones múltiples debido a un mayor uso de las técnicas de reproducción

asistida²⁶. Sin embargo, tal y como se recoge a continuación, en el 2013 fueron publicados dos estudios realizados en países desarrollados como EEUU y Canadá, que concluyen que el aumento de los factores de riesgo entre las embarazadas no explica por si solo este aumento de la HPP por atonía^{27,28}.

Mehrabadi y cols., analizán de manera retrospectiva un total de 371.193 partos acontecidos entre los años 2001 y 2010 en la Columbia Británica (Canadá) y recogen los casos de HPP (≥ 500 ml tras parto vaginal y ≥ 1000 ml tras cesárea), los casos de HPP severa (entendida la que precisa transfusión de al menos un concentrado de hematíes) y los casos de HPP muy severa (aquella que cumple al menos alguno de los siguientes criterios: transfusión de ≥ 3 concentrados de hematíes, histerectomía, packing, ligadura arterial o embolización)²⁷. Y hallan un aumento de la incidencia de la HPP por atonía del 34% (IC del 95% 27%-44%), pasando de 4,6% en el 2001 a un 7,9% en el 2010 (Figura 2). Dicho incremento fue sobre todo a expensas del incremento de HPP en las pacientes con parto mediante cesárea, aumentando el riesgo en un 95% (IC del 95%, 61% al 137%).

Es llamativo de dicho estudio que las pacientes con un parto vaginal presenten una mayor incidencia de HPP que las pacientes con un parto mediante cesárea, según muestra el gráfico inferior (Figura2).

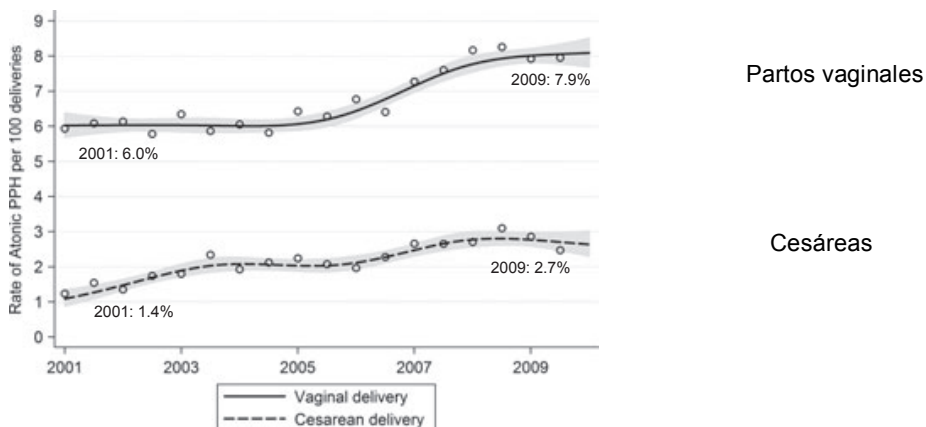


Figura 2: Ratio de HPP por atonía cada 100 partos²⁷.

También estos autores encuentran un incremento del 51% (IC del 95% 11-104%) en la HPP que precisa de transfusión de al menos un concentrado de hematies.

Sin embargo, HPP muy severa (aquella que precisa de la transfusión de 3 o más concentrados de hematies, histerectomía urgente, packing, ligadura arterial o embolización) sufrió un aumento del 47%, (IC del 95% 2-112%).

La HPP que requirió de al menos un concentrado de hematies experimentó un incremento estable entre 2001 y 2009. Sin embargo la embolización, la ligadura arterial o la realización de suturas uterinas, sufrieron un incremento más marcado entre el 2005 y el 2008 (Figura 3).

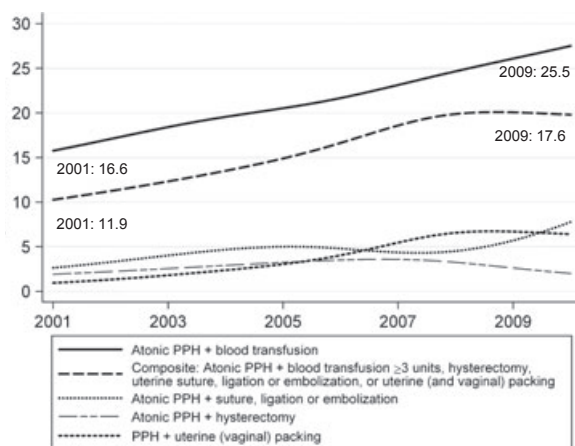


Figura 3: Ratios de HPP severa por cada 10.000 partos²⁷.

Por el contrario no se objetivó aumento en la incidencia de HPP por otras causas como la retención placentaria o los defectos de coagulación.

Ajustando por factores de riesgo de HPP ya conocidos como cesárea anterior, gestación múltiple, primiparidad, obesidad y sobrepeso, edad materna mayor o igual a 35 años, inducción del parto, anestesia epidural, polihidramnios, parto instrumental etc...segúan hallándose los siguientes incrementos:

-HPP: 42% (IC del 95% 34-51%).

-HPP y transfusión de al menos un concentrado: 57% (IC del 95% 15-115%).

-HPP muy severa: 47% (IC del 95% 2-113%).

Ante los resultados obtenidos los autores concluyeron que durante **“los últimos años estamos asistiendo a un aumento de la HPP por atonía sin que el aumento de la incidencia de los factores de riesgo puedan explicar dicho incremento”**.

Se pensó en que pudieran existir posibles factores de confusión como la introducción en Canadá en el 2006 de un sistema de implementación en el diagnóstico de la HPP, pero esto sólo explicaría el aumento marcado de la incidencia de HPP tras parto vaginal tras el año 2006. Pero no explicaría el aumento mantenido de la incidencia de HPP tras un parto mediante cesárea que se objetiva en los años anteriores al 2006 ni la falta de incremento en la incidencia de HPP por causa no atónica.

Los autores piensan que sería interesante en un futuro recoger las dosis de oxitocina usadas ya que durante unos años hemos asistido a un uso más liberal de la misma.

Estos autores también señalan que no existen estudios epidemiológicos de HPP, que recojan el uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, cuando ya existen artículos que lo catalogan como factor de riesgo de HPP por su efecto antiagregante plaquetario²⁹, y en los últimos años está aumentado el uso de estos antidepresivos^{30,31}.

Meses después se publicó en el American Journal of Obstetrics and Gynecology un estudio realizado por Kramer y cols., con la mayor muestra poblacional de los todos los estudios publicados hasta la fecha, un total de 8.571.209 partos atendidos en EEUU durante los años 1999 a 2008, ambos inclusive. Los autores llegaron a las mismas conclusiones: **“un aumento de la HPP por atonía que no se puede explicar unicamente por un aumento de los factores de riesgo de HPP”**²⁸(Figura 4).

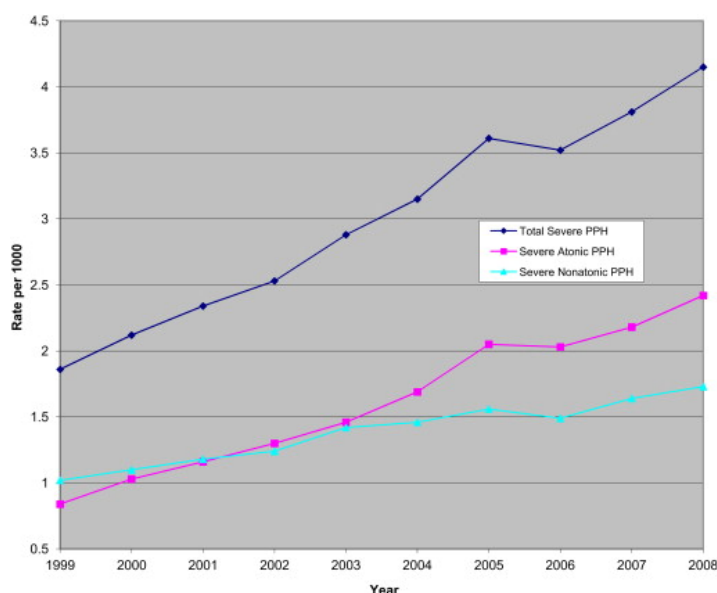


Figura 4: Incidencia de la HPP severa general y sus dos subtipos, atónica y no atónica por cada 1000 partos²⁸.

Este estudio recoge un **aumento preocupante de las transfusiones sanguíneas**, las cuales han triplicado hasta por tres sus cifras (Figura 5). Según opinan los autores, lo primero que podríamos pensar ante estas cifras es que debido a un “menor miedo” entre los profesionales a la iatrogenia secundaria a la misma, como son las infecciones virales (VHB,VHC y VIH), que se han conseguido gracias a los avances médicos en los últimos años, existiera entre los mismos “mano ancha” para el uso de los derivados sanguíneos. Pero sin embargo, del mismo modo, aunque de forma menos significativa, la histerectomía también ha aumentado sus cifras.

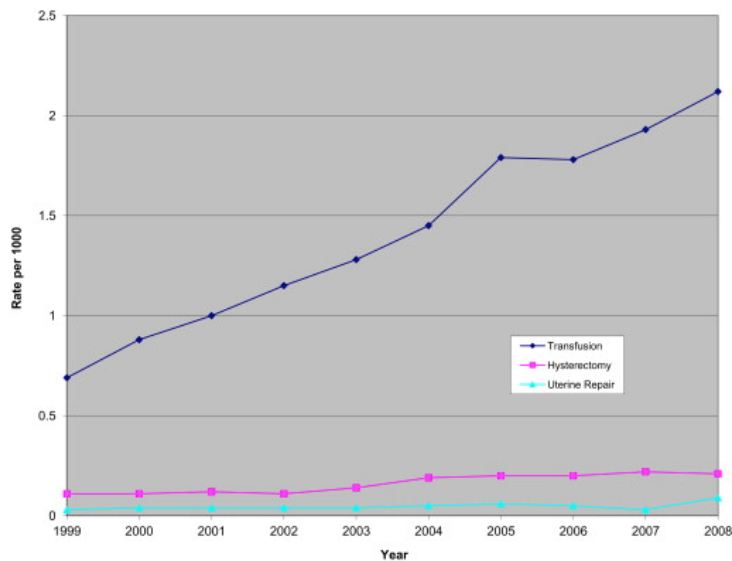


Figura 5: Incidencia de HPP con transfusión, histerectomía o reparación uterina por cada 1000 partos²⁸.

Ante todos estos datos podríamos concluir que si bien es importante establecer las posibles causas del aumento de HPP por atonia acontecido en la última década, si cabe más importante aún es el establecimiento de una medidas preventivas eficaces.

1.1.3.1.5 TRAUMA:

Es considerada la segunda causa más frecuente de HPP, ya que se presenta como causa principal en el **20%** de las HPP¹⁷.

La *inversión uterina* constituye una rara causa de HPP, pero frecuentemente se asocia a pérdidas sanguíneas superiores a 1000ml³², y se estima que el 65% de las inversiones uterinas provocaran una HPP y un 47.5% de las pacientes precisarán una transfusión sanguínea³³. De ahí la importancia de conocer este factor de riesgo y su manejo, aunque en países desarrollados como el nuestro se estime que la incidencia de inversión uterina es cercana a 1 de cada 25.000 partos.

Las *cesáreas iterativas*, presentan también, un significativo alto riesgo de presentar una HPP mayor (con pérdidas superiores a los 1500 ml), OR 18.6 IC del 95% 3.89-88.8³⁴.

1.1.3.1.6 TEJIDOS:

La retención placentaria (falta de alumbramiento placentario transcurridos 30 minutos tras el parto) se encuentra en el **10%** de las HPP¹⁷, y complica entre el 0,5 y el 0,3% de los partos³⁵.

Ante esta situación, la maniobra más extendida es la realización de una extracción manual de placenta. Como maniobras alternativas se han propuesto la administración de oxitocina en la vena umbilical³⁵ o la administración de nitroglicerina sublingual³⁶.

Anomalías en la inserción placentaria: La incidencia se estima que es 1 de cada 2500 partos, diez veces superior a la que existía hace 50 años, lo que se atribuye al incremento de la tasa de cesáreas acontecida en los últimos años³⁷.

El mayor factor de riesgo para el acretismo placentario lo constituye la existencia de una placenta previa sobre la cicatriz de una histerotomía previa³⁸. Se estima que el 75% de los acretismos placentarios ocurren en pacientes con cesárea anterior¹⁷.

Makhseed y cols.³⁹, encontraron un incremento del riesgo de acretismo placentario a medida que aumentaba el número de cesáreas previas, siendo el **OR 4.11** IC del 95% 0.83-19.34 tras una sola cesárea previa, pasando a un OR del **30.25** con IC del 95% 9.9-92.4 tras dos cesáreas previas.

Además el acretismo placentario se encuentra implicado en más del 34% de las histerectomías peri parto por HPP^{17,39}.

Otros factores de riesgo de acretismo placentario son: el síndrome de Asherman, la existencia de un mioma submucoso o una miomectomía previa¹¹.

1.1.3.1.7 TROMBINA:

Las alteraciones en la cascada de la coagulación o las disfunciones plaquetarias son una causa muy rara de HPP. Se estima que solo el **1%** de las HPP se producen como consecuencia de estas alteraciones¹⁷.

CAUSAS "4T"	FACTORES DE RIESGO	O.R aprox. de HPP
TONO	Gestación Múltiple	2-5 (disparidad entre artículos)
	Macrosomia (Peso fetal >4500 gr)	2
	Parto prolongado	2
	Corioamnionitis	1.8
	Diabetes Mellitus Gestacional	7.6
	Antecedentes de HPP	3
TRAUMA	Cesárea urgente	4
	Cesárea electiva	2
	Parto instrumental	2
TEJIDO	Retención placentaria	5
TROMBINA	Fiebre intraparto	2
	DPPNI	13
	Preeclampsia	4
	Placenta previa	12

*Tabla 4: Causas de hemorragia posparto y odds ratio. *DPPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera^{5,17,40}.*

1.1.4 CLÍNICA Y EL DIAGNÓSTICO:

A lo largo de la gestación tienen lugar numerosos cambios fisiológicos que tienen como objetivo preparar a la gestante ante la pérdida de sangre que tendrá lugar durante el parto.

Entre dichos cambios fisiológicos destacan el **aumento de la masa eritrocitaria en un 25 %¹⁴** y el incremento aproximado del **volumen sanguíneo (VS) en un 40%^{13,14}**. Esto es lo que explica la situación de anemia dilucional característica de la segunda mitad de la gestación. Sin olvidar también la alta prevalencia de la anemia ferropénica en las gestantes por depleción de los depósitos de hierro, el cual es utilizado para el aumento del número de hematíes maternos y en el desarrollo fetal.

Se estima que entre el 20 y el 40% de las gestantes presentan anemia ferropénica^{Error! No se encuentra el origen de la referencia.}. Este es un factor de riesgo prevenible e importante para la HPP, ya que produce una disminución de la capacidad contráctil de los miocitos uterinos y por ello una mayor tendencia a la atonía uterina.

También es ampliamente conocido el estado **de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis** que se establece en el embarazo. Se produce un aumento de los factores de la coagulación (VII, VIII, X y Factor von Willebrand (vWF)), y un incremento de los niveles de fibrinógeno, los cuales se duplican con respecto a los niveles basales pregestacionales^{41,42}. Por el contrario se produce una disminución de los anticoagulantes fisiológicos: una reducción de la actividad de la proteína S y un aumento de sustancias antifibrinolíticas como son el inhibidor-1 de plasminógeno (PAI-1) derivado del endotelio y el inhibidor 2 del plasminógeno derivado de placenta (PAI-2)^{41,42}.

Estos cambios hematológicos fisiológicos son los que también explican la aparición tardía de los signos clínicos de HPP. Se estima que se ha de perder aproximadamente el 20% del VS (VS = peso en Kg x 80)¹⁵ para que comiencen a aparecer los primeros signos clínicos (Figura 6).

Sin embargo, está ampliamente establecido que a mayor tiempo transcurrido entre el diagnóstico de shock severo y el inicio de las primeras medidas para la prevención y el tratamiento, menor es la supervivencia debido a la instauración de una acidosis metabólica que complicará a su vez los fenómenos hemostáticos, aumentando así las pérdidas sanguíneas y empeorando la situación de hipoxia y acidosis metabólica. Por ello en algunos artículos se ha acuñado el término de “golden first hour”¹⁵, que recuerda la importancia de la prevención y el diagnóstico temprano de la HPP, aún incluso cuando todavía no han aparecido los primeros signos clínicos.

Para el manejo agudo de la HPP, también se ha propuesto la “**regla de los 30**”¹⁵. Si la tensión arterial sistólica (TAS) ha caído en 30 mmHg, la frecuencia cardíaca (FC) ha aumentado en 30 latidos por minuto (lps), la hemoglobina (Hb) o el hematocrito (Hto) han disminuido un 30% y/o la diuresis es menor a 30 ml/h, la paciente probablemente ha perdido más del 30% de su VS y por ello se encuentra ante una situación de shock moderado-severo.

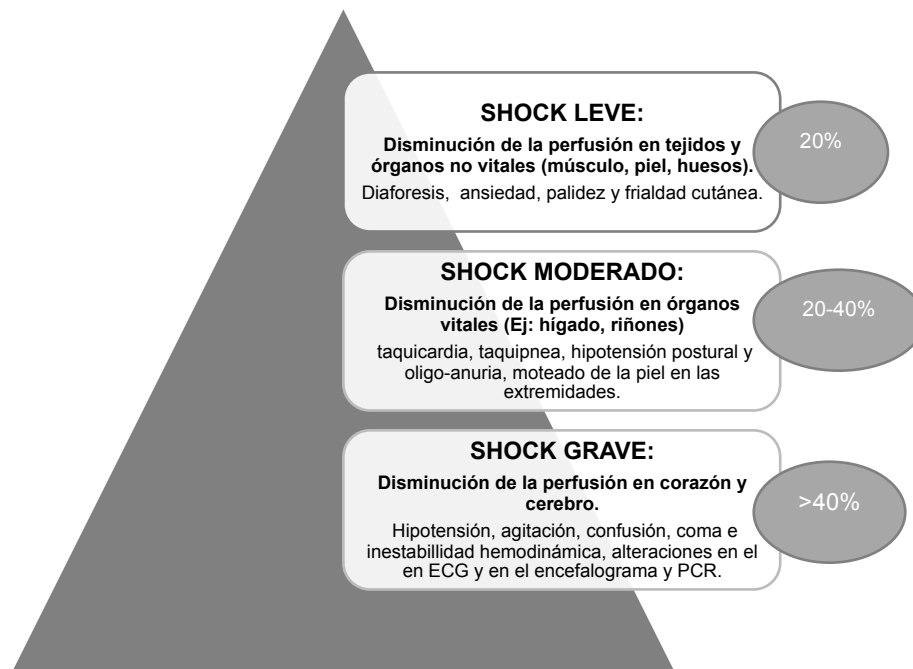


Figura 6: Clasificación del shock, porcentaje de volumen sanguíneo perdido y síntomas acompañantes^{6,15,43}.

1.1.5 PREVENCIÓN:

La mayoría de las muertes debidas a HPP ocurren en las primeras 4 horas tras el parto lo cual indica que la gran mayoría de ellas se producen como consecuencia de alteraciones acontecidas durante la tercera fase del parto².

Se denomina “tercera fase del parto” al tiempo que transcurre entre el parto del recién nacido y la expulsión de la placenta o alumbramiento. El manejo de la tercera fase del parto se ha dividido en:

-Manejo expectante (puro o fisiológico): en el cual no se administran uterotónicos, se lleva a cabo un clampaje tardío del cordón umbilical (CU) y se espera para el alumbramiento a que existan signos de desprendimiento placentario.

-Manejo activo de la tercera fase del parto: incluye la administración de agentes uterotónicos, el clampaje precoz del cordón umbilical y la tracción controlada del mismo.

Existen numerosos factores de riesgo que predisponen a presentar una HPP pero sabemos que solo en el 40% de los casos de HPP las pacientes presentan algún factor de riesgo identificable¹⁵; es por ello que desde las diferentes sociedades científicas **se recomienda realizar una manejo activo de la tercera fase del parto en todas las pacientes, con independencia de que existan o no factores de riesgo asociados**^{4,5,44}.

A continuación llevaremos a cabo una revisión de los tres puntos incluidos en el manejo activo de la tercera fase del parto.

UTEROTÓNICOS:

La atonia uterina constituye la primera causa de HPP, siendo el factor principal en el **60-70%** de los casos. Por ello es importante el manejo adecuado de los uterotónicos con los cuales podemos disminuir la incidencia de HPP hasta en un 60%^{5,45-47}.

A continuación se recogen los uterotónicos usados en la práctica clínica, que se han dividido en cuatro grupos: oxitocina, ergóticos, prostaglandinas y derivados de la oxitocina (carbetocina).

1.1.5.1.1 OXITOCINA :

La oxitocina fue descubierta por Sir Henry Dale en el año 1909 y fue la primera hormona polipeptídica sintetizada, por Du Vigneaud en 1953^{48,49}.

Se trata de un uterotónico natural que se sintetiza en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo junto a la hormona antidiurética (ADH), ambas son transportadas a través del tallo hipofisario hasta la neurohipófisis o hipófisis posterior para ser liberadas a la circulación sistémica. Además la oxitocina se sintetiza también en el amnios, en el corion y en la decidua^{48,50}.

-Farmacología:

La oxitocina está compuesta por nueve aminoácidos (Cys-Tyr –Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂), con un puente disulfuro entre las dos cisteínas. Comparte gran parte de su estructura con la ADH (Figura 7).

Los genes de ambas hormonas se encuentran en el mismo locus del brazo corto del cromosoma 20, pero son transcritas en sentido opuesto⁵¹.

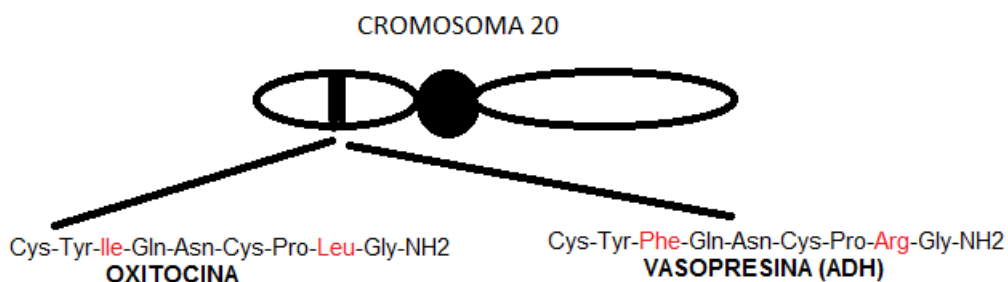


Figura 7: Estructura de la oxitocina y la vasopresina.

Tiene un inicio de acción rápido cuando se administra por vía intravenosa (IV) su periodo de latencia es inferior al minuto y cuando se administra por vía intramuscular (IM) es de 2 a 4 minutos. Presenta una **vida media de 3,4 min**^{100,102}, lo que dificulta su uso en la práctica clínica ya que es necesario su administración en perfusión continua para conseguir un efecto uterotónico mantenido. Cuando la oxitocina se administra en perfusión continua IV alcanza una respuesta uterina estable a los 20-40 min.

Es metabolizada por el hígado y los riñones, y menos del 1% es excretada por la orina sin ser degradada enzimáticamente. Su tasa de aclaramiento renal en la mujer gestante es de 20ml/kg/h⁵².

En las últimas décadas han surgido artículos que hablan de la posibilidad de que la oxitocina no solo posea acciones uterótónicas y de eyección láctea sino que además se pueda tratar de una hormona muy implicada en el comportamiento humano y las relaciones sociales, como el apego, el deseo sexual, y en enfermedades psiquiátricas como el autismo, la depresión o la esquizofrenia^{53,54}.

-Receptor de oxitocina:

La acción uterotónica de la oxitocina se debe a un aumento del calcio intracelular por diferentes vías^{50,55}:

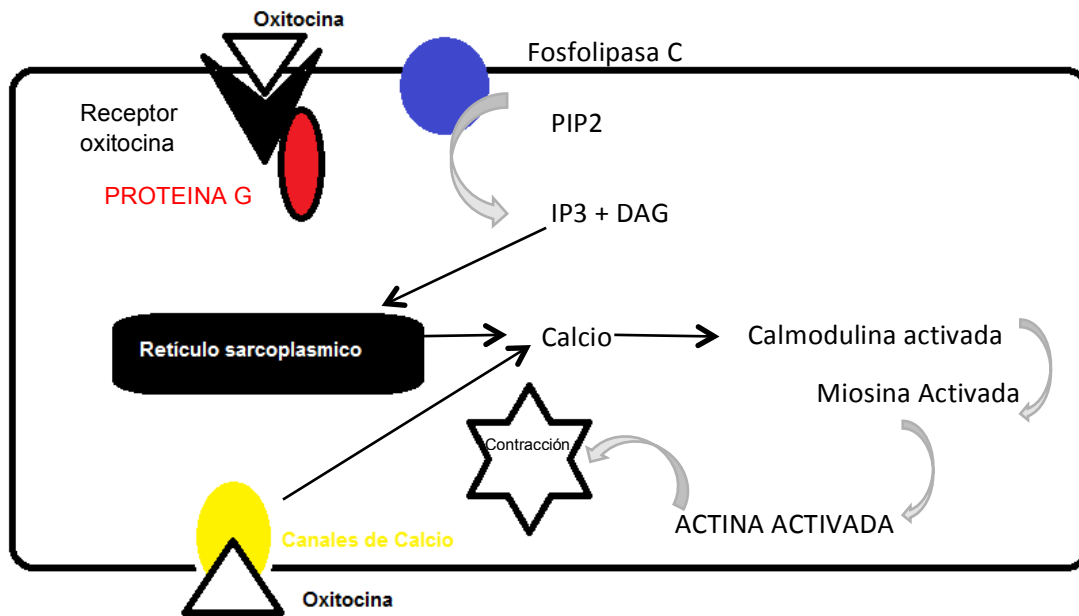
- El receptor de la oxitocina se encuentra unido a una proteína G_q en la membrana de los miocitos uterinos, dicha proteína activa a una fosfolipasa C que actúa sobre el fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂) dando lugar a inositol trifostato (IP₃) y a diacilglicerol (DAG). El DAG estimula la síntesis de prostaglandinas y el IP₃ la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico⁴⁹⁻⁵¹.

Pero la unión a la proteína G también produce la activación de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y con ello un aumento en la producción de prostaglandinas^{18,49,50,55}.

- La unión de la oxitocina a los canales de calcio provoca la entrada del calcio desde el espacio extracelular al interior de la célula.

El aumento del calcio intracelular activa la calmodulina y se desencadena una fosforilación de las proteínas en cadena, hasta la fosforilación de la actina y con ello la contracción celular (Figura 8).

Figura 8: Receptor de oxitocina^{50,55}.



El número de receptores en el miometrio de las mujeres no gestantes es muy bajo, pero va aumentando a lo largo de la gestación, siendo en el primer trimestre 12 veces superior y alcanzando al final de la gestación unas concentraciones 80 veces superior a las de fuera del embarazo. De hecho durante el trabajo de parto los niveles de receptores de oxitocina se duplican⁴⁸.

-Efectos secundarios:

Entre sus efectos secundarios más frecuentes se encuentran la hiperactividad uterina, la bradicardia, las náuseas y vómitos, la cefalea y el rubor^{18,56}.

Pero también dado su similitud estructural con la hormona antidiurética, se sabe que una sobredosificación de oxitocina puede conducir a una intoxicación hídrica que en fases avanzadas puede producir somnolencia, convulsiones tipo gran mal y coma⁵⁶.

Se ha observado que la administración intravenosa en bolo de la oxitocina produce una relajación del músculo liso lo que conlleva a una hipotensión transitoria, rubor y taquicardia secundaria, lo que puede comprometer la estabilidad hemodinámica de una paciente con cardiopatía de base⁵⁷.

-Uso en la práctica clínica:

El uso profiláctico de la oxitocina en el manejo activo de la tercera fase del parto se ha revisado por la Cochrane en el año 2013 por Westoff y cols.⁵⁸, donde la oxitocina ha sido comparada con la falta de uso de uterotónicos y frente al uso de los ergóticos, para ello se revisaron un total de 20 estudios con 10.806 pacientes. En ellos, el objetivo primario fue establecer si el uso de oxitocina disminuía la incidencia de HPP, estableciendo como HPP sangrados superiores a 500 ml, y si decrecía también la necesidad de administrar uterotónicos adicionales. A continuación se recogen los resultados más relevantes.

-Oxitocina versus no uterotónicos:**-Resultados primarios:**

- **Riesgo de HPP >500 ml:** Para dicho análisis se incluyeron 6 estudios con un total de 4203 pacientes⁵⁹⁻⁶⁴. En los que se obtuvo que la **oxitocina profiláctica disminuía el riesgo de presentar un HPP >500ml** (RR: 0,53; IC del 95% 0,38 a 0,74) (Tabla 5). Cuando se realizaron los análisis por subgrupos el beneficio se mantenía independientemente de si se realizaba un manejo más activo o expectante de la tercera fase del parto, si la administración de la oxitocina era IM o IV o si las dosis eran de 10 UI o inferiores).

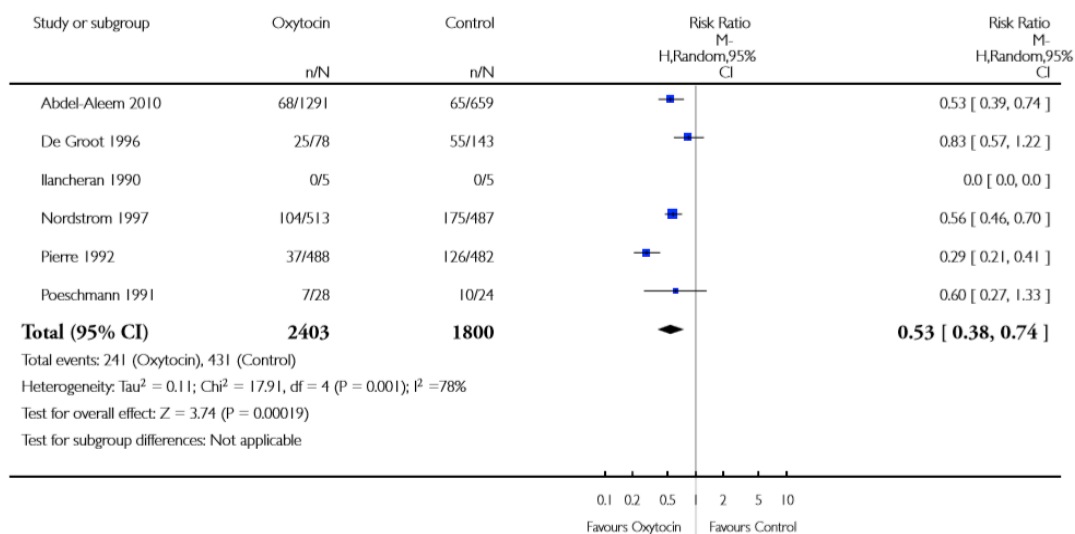


Tabla 5: Comparación de la oxitocina frente al NO uso de uterotónicos. Incidencia de HPP (sangrado mayor o igual a 500 ml)⁵⁸.

- **Uterotónicos adicionales:** en dicha evaluación se incluyeron 4 trabajos con un total de 3174 pacientes. Y obtuvieron que **el uso de oxitocina disminuye la necesidad de administrar uterotónicos adicionales** (RR 0,56 IC del 95% 0,36-0,87) (Tabla 6). Cuando se realiza el análisis de subgrupos sólo permanece con diferencias significativas cuando la administración de oxitocina se hace en el contexto de un **manejo activo** de la tercera fase del parto⁵⁹ (RR 0,39 IC del 95% 0,26-0,58) en bolo **IV**⁶⁰ (RR 0,57 IC del 95% 0,39-0,82), no IM y en dosis de **10 UI**^{59,60}, no inferiores (RR 0,48 IC del 95% 0,33-0,68).

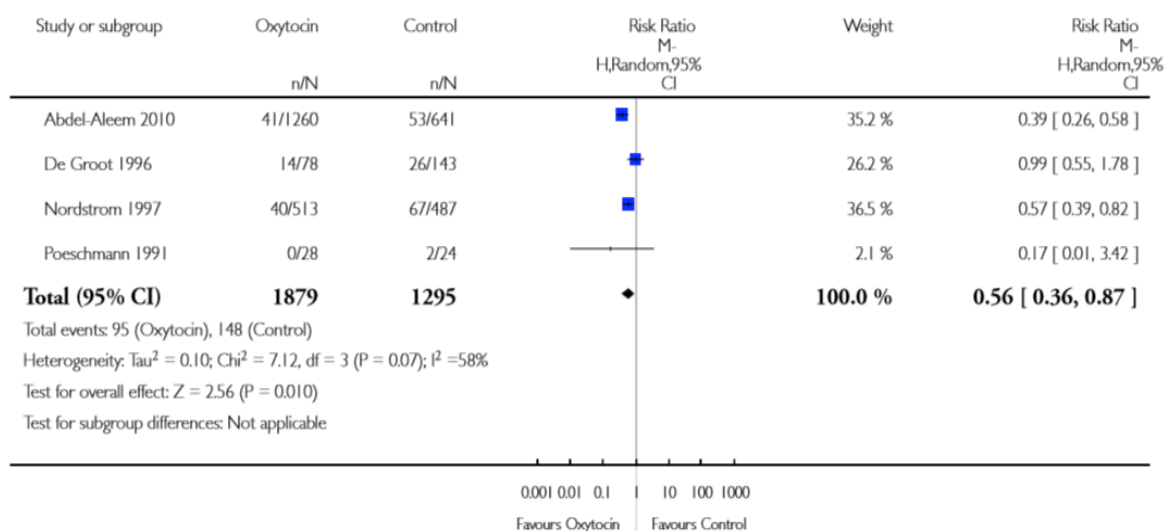


Tabla 6: Comparación de oxitocina frente al NO uso de uterotónicos. Resultados de la necesidad de uterotónicos adicionales⁵⁸.

-Resultados secundarios:

No se encontraron **diferencias significativas** entre grupos en: el riesgo de HPP>1000ml, en la cantidad media de sangre perdida, en la concentración materna de Hb postparto <9 gr/dl, en la necesidad de transfusiones sanguíneas, en una duración mayor de treinta minutos de la tercera fase del parto, en las náuseas, ni en necesidad de realizar una **extracción manual de placenta** (Tabla 7).

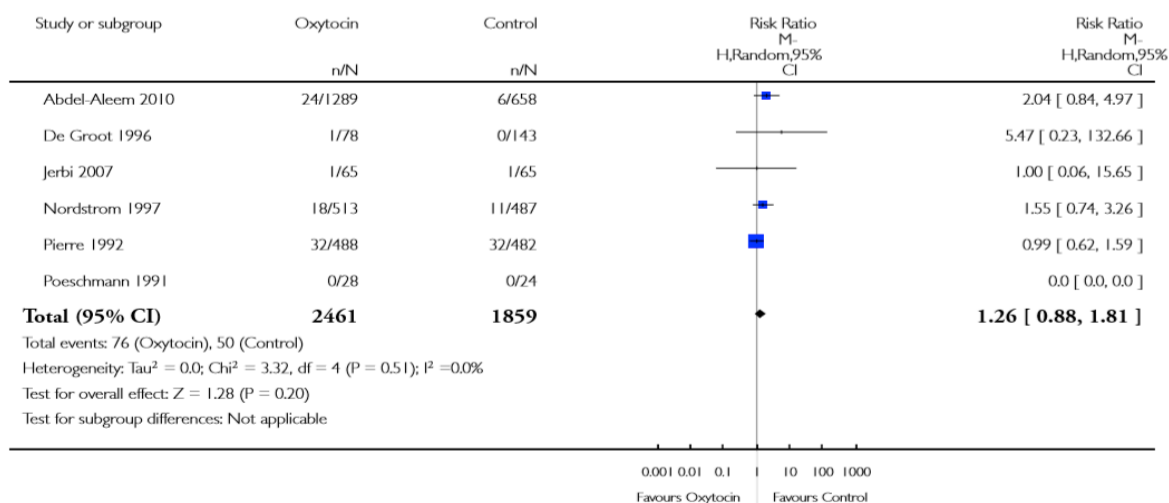


Tabla 7: Comparación de la oxitocina frente al NO uso de uterotónicos. Necesidad de extracción manual de placenta⁵⁸.

-Oxitocina versus ergóticos:

Existían variaciones entre los estudios en el tipo de ergótico usado, en las dosis tanto del ergótico como de la oxitocina, así como en la vías de administración.

-Resultados primarios:

- **Riesgo de HPP > 500 ml:** Se incluyeron 5 estudios^{61,62,65-67} con un total de 2226 pacientes. El análisis concluyó **que la administración de oxitocina era superior a los ergóticos en la prevención de la HPP > 500 ml** (RR 0,76 IC del 95% 0,61-0,94) (Tabla 8). Este beneficio no se mantiene cuando se hacen subgrupos en función de que la administración sea IV o IM, o de las dosis de oxitocina sean 10 UI o inferiores.

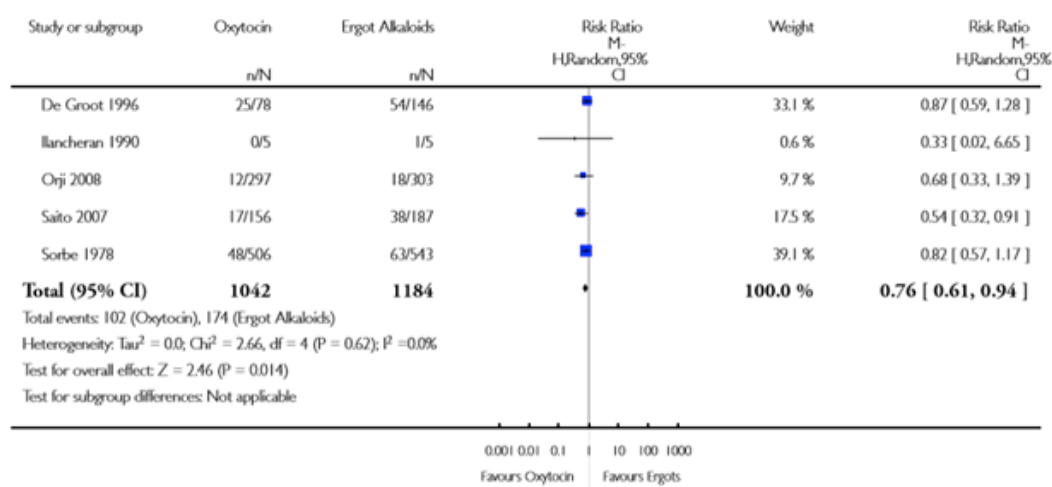


Tabla 8: Comparación de la Oxitocina frente a los Ergóticos. Incidencia de HPP (mayor o igual a 500 ml)⁵⁸.

- **Uterotónicos adicionales:** para dicho análisis se incluyeron 3 estudios^{61,65,67}, con 1167 pacientes. Se observa que **si bien existe una tendencia a que la oxitocina presente cierta ventaja sobre los ergóticos en una disminución de uso de uterotónicos adicionales, esta diferencia no alcanza la significación estadística.**

-Resultados secundarios:

El uso de **oxitocina está asociado a menos efectos secundarios**. Menos náuseas^{65,67,68} (RR 0.18 CI 95% 0.06-0.53) y menos vómitos^{65,67,68} (RR: 0.07 CI 95% 0.02-0.25). Pero no se asocia el uso de ergóticos a un mayor riesgo de cefalea ni de PAD >100mmHg (Tabla 9) ni mayor necesidad de realizar una extracción manual de placenta (Tabla 10).

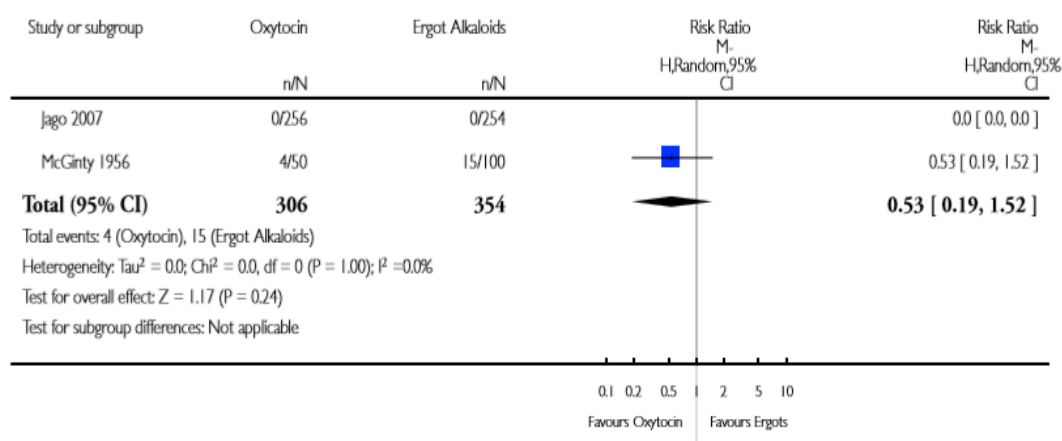


Tabla 9: Oxitocina vs Ergóticos. TAD >100⁵⁸.

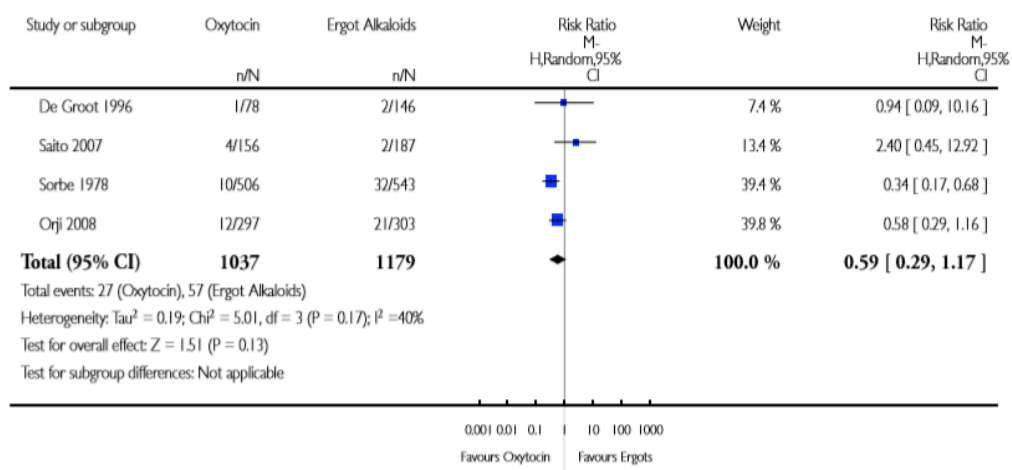


Tabla 10: Oxitocina vs Ergóticos: Necesidad de extracción manual de placenta⁵⁸.

Tampoco existen diferencias significativas en: la incidencia de HPP>1000ml, en la cantidad de sangre perdida ni en la necesidad de transfusiones.

Ante estos resultados concluyen que parece existir la suficiente evidencia para **recomendar el uso de oxitocina de forma profiláctica, ya que disminuye el riesgo de HPP >500 ml y la necesidad de uterotónicos**. Para que el beneficio de la oxitocina sea máximo se recomienda usarlo en el contexto de un manejo activo de la tercera fase del parto y en dosis de 10 UI administradas en bolo IV. Si la vía IV no es posible, se podría administrar vía IM, ya que esta vía disminuye el riesgo de HPP >500 ml, y parece que presenta cierta tendencia, aunque sin alcanzar la significación estadística, a disminuir el uso de uterotónicos adicionales. Además el uso de oxitocina no parece aumentar el riesgo de efectos adversos y más específicamente no incrementa la tasas de extracción manual de placenta. La oxitocina presenta claros beneficios frente al uso de los ergóticos, ya que se asocia con menos efectos secundarios⁵⁸.

Esto ha hecho que en la actualidad la oxitocina sea considerado el uterónico por excelencia en la prevención de la HPP. Por ello en los últimos años todos los esfuerzos se han volcado en conseguir definir cual es aquella dosis mínima eficaz que sin disminuir su capacidad de prevención de la HPP pueda disminuir los efectos adversos nada despreciables sobre todo en aquellas pacientes sometidas a cesárea que presentan una mala función ventricular o se encuentran en hipovolemia.

1.1.5.1.2 ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO/ERGOTÍNICOS:

Los ergóticos son derivados del hongo *Claviceps purpurea* que crece sobre el centeno y otros cereales, fueron los primeros uterotónicos usado en la historia de la humanidad. Se tiene constancia de su existencia desde el año 600 a.c cuando era conocido como “The noxious pustule in the ear of grain”, debido a la existencia de una epidemia de ergotismo que se caracterizaba por la gangrena y las alteraciones del sistema nervioso central⁴⁹.

El comienzo de los ergóticos en obstetricia se remonta al año 1582. Fueron utilizados durante más de tres siglos, pero se abandonó su uso en torno al año 1822 debido a las complicaciones provocadas por la contracción tetánica uterina como la muerte fetal o la rotura uterina, sin olvidar las nada despreciables complicaciones maternas como la gangrena o las convulsiones. No fue hasta el año 1932 con la introducción por parte de Moir y Dudley de la ergometrina, un derivado natural, con menos efectos secundarios, cuando han vuelto a usarse los ergóticos en la prevención de la HPP^{49,69,71}.

-Farmacología:

Son agonistas parciales y antagonistas de los receptores serotoninérgicos (5HT-1), dopaminérgicos y α -adrenérgicos^{18,48}.

Presentan un efecto oxitócico elevado, mediado por la unión a los receptores α -adrenérgico, que permite la liberación de IP3 y la movilización de calcio desde el retículo sarcoplásmico¹⁸. Todos los ergóticos presentan el mismo efecto cualitativo sobre el útero. La ergometrina es el más activo y además presenta menos efectos secundarios que la ergotamina. Por esta razón la ergometrina y su derivado la metilergometrina han desplazado al resto de ergóticos en el tratamiento uterotónico posparto.

Presentan un inicio de acción rápido, cuando se administra IV la contracción uterina se alcanza al minuto y permanece durante 45 min, mientras que si la

administración es IM, la contracción se inicia a los 2-3 min y se continua durante más de 3 horas⁷⁰.

Se metabolizan fundamentalmente a nivel hepático^{18, 70}.

-Efectos secundarios:

Los ergóticos producen por su acción sobre los receptores α -adrenérgicos un efecto vasoconstrictor en los vasos sanguíneos, lo que disminuye la capacitancia de los mismos y conlleva un aumento de la presión venosa central y de la TA. Aunque la ergometrina y la metilergometrina, poseen un menor efecto vasoconstrictor, se ha demostrado que la ergometrina administrada en dosis de 0.2 mgr IV produce un aumento de la TA media de un 11% y de la presión de la arteria pulmonar en un 30%. También se ha descrito casos de vasoespasmo coronario e infarto de miocardio⁴⁹.

Por todo lo anteriormente citado, **los ergóticos se encuentran contraindicados en casos de preeclampsia, en pacientes con HTA o con cardiopatía moderada- severa**^{3,5,18,48,49,70}.

Otros efectos secundarios más frecuentes pero de menor importancia clínica son las náuseas, los vómitos, la cefalea y el dolor abdominal^{18,49,58,71}.

-Uso en la práctica clínica:

Debido a los efectos secundarios que presentan los ergóticos constituyen **hoy una segunda línea de tratamiento de la HPP**^{6,48}. La guía del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) recomienda la administración lenta de 0.5 mgr de ergometrina/metilergometrina⁵ mientras que la OMS y FIGO recomienda dosis iniciales de 0.2 mgramos IV o IM^{3,44}, pudiéndose repetir la dosis si es necesario cada 15 min hasta un máximo de 1 mgr, según el protocolo de la OMS³.

Otro de los grandes inconvenientes que presentan los ergóticos es que han de almacenarse protegida de la luz y en nevera (2°- 8°), lo que en muchas ocasiones imposibilita su uso en países en vías de desarrollo⁷⁰.

***Sintometrina:**

Los ergóticos se han usado solos o en combinación con oxitocina, que se ha denominado sintometrina (5 UI de oxitocina y 0.5 mgr de metilergotamina)⁴⁹.

El uso profiláctico de la sintometrina durante la tercera fase del parto, fue motivo de una revisión Cochrane en el año 2004⁷² en la que se comparó el uso de la sintometrina frente al uso de oxitocina sola. Para ello se incluyeron 6 estudios⁷³⁻⁷⁸ con un total de 9332 pacientes. Existían diferencias entre los estudios en los tamaños muestrales así como en las dosis de oxitocina. En cuatro estudios usaron 10 UI⁷³⁻⁷⁶, que son los estudios usados para valor los resultados maternos en términos de efectos secundarios y necesidad de transfusión sanguínea materna, y otros dos estudios que usaron 5 UI en los que se valoró la necesidad de extracción manual de placenta.

Los 6 estudios demostraron que el uso de **sintometrina se asociaba de forma significativa a una menor tasa de HPP >500 ml** (OR 0,82 IC del 95% 0,71-0,95) cuando se comparaba con el uso de oxitocina (tanto para dosis de 5 como de 10 UI) (Tabla 11).

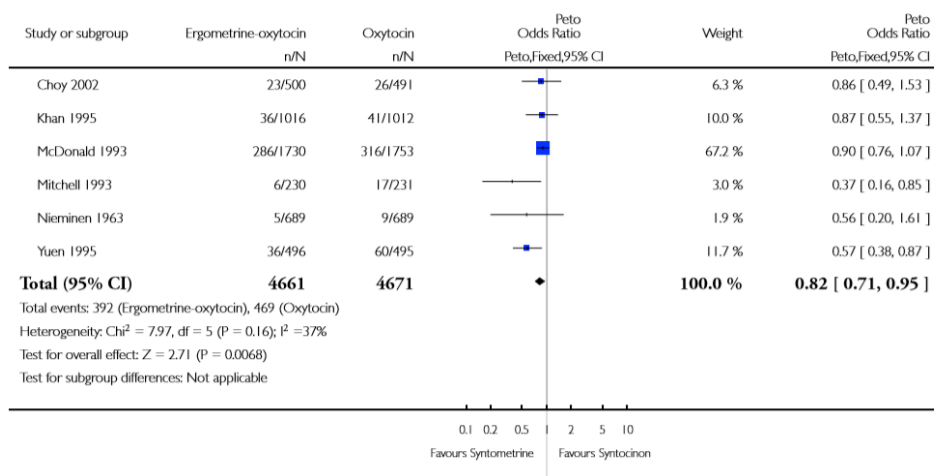


Tabla 11: Sintometrina vs Oxitocina. Sangrado mayor o igual a 500 ml⁷².

Sin embargo, el uso de sintometrina se asociaba con **mayores efectos secundarios** cuando se comparaba con el uso de 10 UI de oxitocina⁷³⁻⁷⁶:

-Incrementos de la TA diastólica (OR 2,40 IC del 95% 1,58 - 3,64).

-Más náuseas y vómitos (OR 5,71 IC del 95% 4,97- 6,57).

Sin embargo no existían diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en el resto de resultados neonatales ni maternos, como pueden ser la necesidad de transfusión sanguínea o de extracción manual de placenta.

1.1.5.1.3 PROSTAGLANDINAS:

Las prostaglandinas son sustancias naturales derivadas del ácido prostanoico.

Presentan efecto uterótónico producido por un aumento del calcio intracelular, ya que estimulan la liberación del mismo desde el retículo sarcoplásmico y la apertura de los canales de calcio dependientes de receptor⁵⁵.

La corta vida media así como los numerosos efectos adversos de las prostaglandinas (PG) naturales llevaron al desarrollo de prostaglandinas sintéticas como son la prostaglandina *E₂ o dinoprostona* y la *15-metilprostaglandina F_{2α} o carboprost*. Actualmente ambas prostaglandinas se usan como terapia de tercera línea en el tratamiento de la HPP debido a los efectos secundarios que presentan comparadas con la oxitocina y los ergóticos⁴⁸.

La *PG-E₂ o dinoprostona* se encuentra contraindicada en pacientes con enfermedad pulmonar, renal, cardíaca o hepática. Y debido a la hipertensión o el broncoespasmo que pueden desencadenar se usa a la mínima dosis que produzca una contracción uterina adecuada (dosis inicial de 2.5 µg/min)⁴⁸.

El *15-metilprostaglandina F_{2α} o carboprost (Hemabate®)* se administra 250 µg (1 ampolla) IM pudiéndose repetir la dosis cada 10 min hasta conseguir una contracción uterina adecuada sin superar un máximo de 8 ampollas (2 mgr)⁴⁸.

En los últimos años ha surgido una nueva prostaglandina sintética la *prostaglandina E₁ o misoprostol (Cytotec®)* un potente uterotónico así como un buen agente para la maduración cervical que puede ser usado tanto en el tratamiento como en la prevención de la HPP.

***MISOPROSTOL o PG-E1:**

El misoprostol fue aprobado en el año 1988 para su administración oral en la prevención y tratamiento de la úlcera péptica asociada al uso de antiinflamatorios no esteroides (AINES). Desde entonces se cuentan por miles los artículos escritos sobre los múltiples usos que el misoprostol tiene en ginecología y obstetricia: tratamiento médico del aborto, maduración cervical previa a diferentes procedimientos ginecológicos como el legrado o la histeroscopia, inducción del trabajo de parto, así como el que actualmente nos ocupa, la prevención y el tratamiento de la HPP⁷⁹.

-Farmacología:

El misoprostol se absorbe rápidamente por vía oral, y aunque no se formuló para su administración parenteral, se puede administrar por vía sublingual (bucal), vaginal y rectal⁸⁰⁻⁸⁴.

Tras la administración oral el pico sérico de concentración plasmática se alcanza aproximadamente a los 20 min⁸⁵.

Estudios farmacocinéticos han demostrado que tras la administración oral o sublingual se alcanza un pico de concentración sérica máximo, mayor y más rápido que con la administración vaginal y rectal. Sin embargo la vía rectal y vaginal presentan un efecto más prolongado^{80-83,86}.

En el año 2002 se publicó un estudio realizado sobre un total de 40 pacientes que habían recibido 400 µgr de misoprotol para la interrupción de la gestación por debajo de la semana 12, en el que se estudiaban las propiedades farmacocinéticas de las diferentes vías de administración (oral, sublingual, vaginal y vaginal diluido en tres gotas de agua). Y los resultados fueron los siguientes⁸⁰ (Figura 9):

-La vía sublingual alcanza un pico de concentración máxima superior que el resto de las formas de administración.

-Cuando se compara la vía oral con la vía vaginal, se obtiene que la primera alcanza un pico de concentración máxima superior a la vaginal, pero que solo alcanza la significación estadística cuando la administración es sin humedecer las pastillas previamente.

-Los tiempos para alcanzar los picos de concentración máxima son más cortos con la vía sublingual y oral que con la vía vaginal. Sin embargo la vía vaginal consigue una concentración sérica máxima mantenida durante mayor tiempo. Esto se traduce en que con la vía vaginal el aumento del tono uterino aparece más tarde, pero se consigue una mayor contracción uterina y se mantiene por más tiempo⁸². **Por ello se puede concluir que los efectos sobre el tracto genital son mayores y los efectos gastrointestinales son menores cuando el misoprostol se administra por vía vaginal⁸²**, ya que, si bien ambas vías presenten biodisponibilidades similares es posible que un transporte directo desde la vagina al útero explique los mejores resultados conseguidos con la vía vaginal⁸⁰.

-La vía sublingual también demostró tener la mayor biodisponibilidad o área bajo la curva. Que la biodisponibilidad de la vía sublingual sea mayor que la vía oral se debe fundamentalmente a tres factores: una mayor perfusión de la zona, la falta de un primer paso hepático con la vía sublingual y el pH relativamente neutro de la cavidad bucal.

- No demostró que la administración del misoprostol con un poco de agua mejore la biodisponibilidad de la vía vaginal.

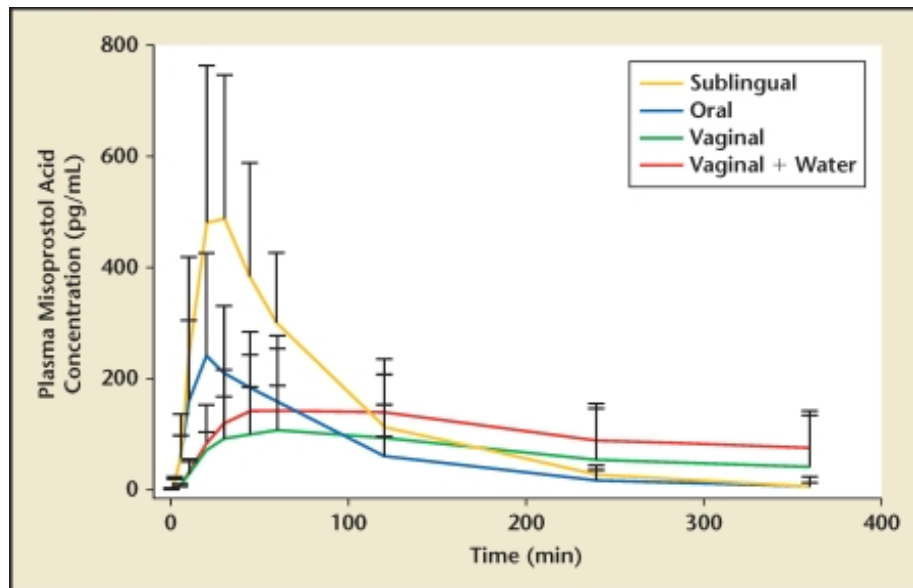


Figura 9: Farmacocinética del misoprostol⁸⁰.

El metabolismo del misoprostol es fundamentalmente hepático, menos de 1% de los metabolitos activos son eliminados vía renal. Por ello en pacientes hepatópatas deben recibir dosis inferiores, mientras que no es necesario ajustar las dosis en pacientes con patología renal sin tratamiento de diálisis⁸⁷.

No se conocen interacciones farmacológicas con misoprostol, la administración de AINES para el tratamiento del dolor no modifica la eficacia del mismo⁷⁹. Y no es inductor enzimático hepático⁸⁷.

-Uso en la práctica clínica:

La última revisión de la Cochrane de la año 2012, incluye más de 40 artículos en los que se compara el uso de misoprostol frente a placebo y frente a uterotónicos inyectables en el manejo de la tercera fase del parto⁸⁸:

-Misoprostol frente a placebo:

- Prevención de la HPP: existe una heterogeneidad importante entre los resultados de diferentes estudios en los que se evalúa la eficacia del misoprostol en la prevención de la HPP severa (>1000ml).

Mientras que los estudios más antiguos concluyen que el misoprostol no disminuye el riesgo^{89,90}, estudios más recientes, con mayores tamaños muestrales, hablan de un papel protector del misoprostol frente a la HPP severa^{91,92}.

- Resultados secundarios: el uso de misoprostol ha demostrado disminuir la necesidad de uterotónicos adicionales y de transfusiones de sangre⁸⁸.

-Misoprostol frente a Oxitocina:

40 artículos fueron incluidos en este análisis, entre los cuales existía importante heterogenicidad en términos de dosis, vías de administración, así como tipo de uterotónico inyectable usado.

Se obtuvo que el riesgo de HPP > 1000ml fue mayor con misoprotol que con la administraciónde oxitocina IV o IM (RR 1,33; IC del 95% 1,16 a 1,52)⁸⁸.

Ante los resultados de las revisión realizada en las cuales **no se encuentra beneficio del uso de misoprostol frente a la oxitocina en la prevención de la HPP, sin embargo si existe un aumento de los efectos secundarios**. Las guías clínicas recomiendan el uso de misoprostol, a dosis de 600-800 µgr, como fármaco uterotónico de **tercera elección**, tras la oxitocina y los ergóticos^{5,6,44}. Sin olvidar los claros beneficios que presentan como el bajo coste, la fácil administración y su estabilidad a temperatura ambiente, que lo pueden convertir en una gran elección en países con bajos recursos económicos o en parto domiciliarios⁹³.

-Uso en el tratamiento de la HPP:

La actual evidencia habla de una misma eficacia del misoprostol frente a la oxitocina en el tratamiento de la HPP⁹⁴.

Ante estos resultados, cabe preguntarse cómo es posible que el misoprostol sea eficaz en el tratamiento de la HPP, pero no tan eficaz como la oxitocina en la prevención de sangrado normales. Esto se explica desde el punto de vista farmacocinético, porque el pico de concentración máxima normal de misoprostol

se alcanza más tardíamente que la duración media de la tercera fase del parto (Figura 10). Por ello se dice que cuanto más prolongado es el sangrado mayor es la eficacia del misoprostol⁹⁵.

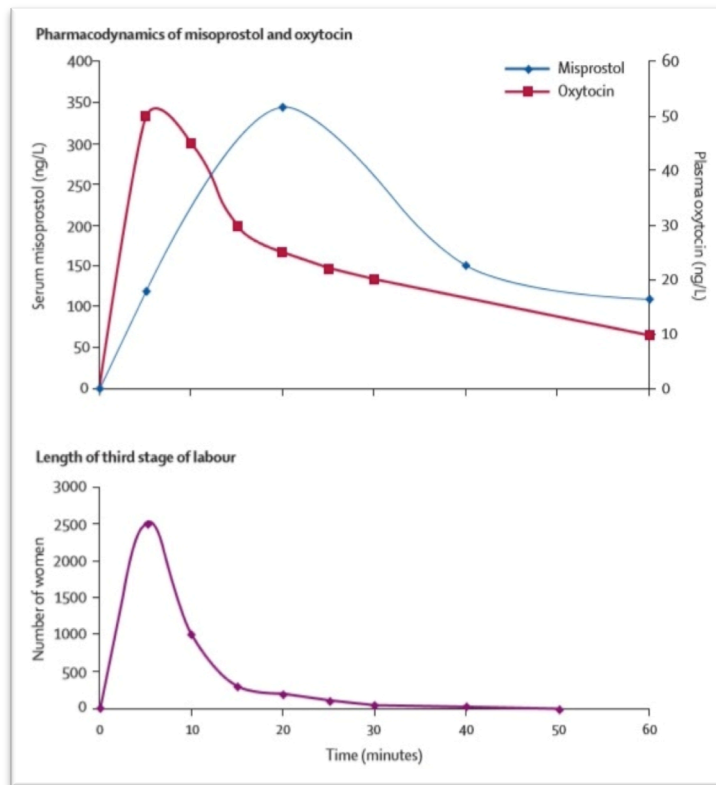


Figura 10: Comparación de la concentraciones séricas del misoprostol y la oxitocina a lo largo de la tercera fase del parto en 12.979 gestantes⁹⁵.

-Efectos secundarios:

El misoprostol se asocia con náuseas, vómitos, diarrea, aumento de la temperatura corporal y fiebre.

Así lo demuestra el estudio de la OMS del año 2001, en el cual se compararon 600 µgr de misoprostol frente a 10 UI de oxitocina IV/IM⁹⁶ (Tabla 12).

Side-effects	Misoprostol	Oxytocin	Relative risk (95% CI)	NNH (95% CI)
Any shivering	1620/9227 (18%)	466/9232 (5%)	3.48 (3.15-3.84)	8 (7-9)
Severe shivering	120/9227 (1%)	14/9232 (0.2%)	8.58 (4.93-14.91)	87 (72-111)
Body temperature >38°C	559/9198 (6%)	78/9205 (0.8%)	7.17 (5.67-9.07)	19 (17-21)
Body temperature >40°C	5/9198 (0.1%)	0/9205	Infinity	..
Nausea	77/9227 (0.8%)	34/9232 (0.4%)	2.27 (1.52-3.39)	214 (145-411)
Vomiting	66/9227 (0.7%)	25/9232 (0.3%)	2.64 (1.67-4.18)	225 (155-412)
Diarrhoea	35/9227 (0.4%)	8/9232 (0.1%)	4.38 (2.03-9.43)	342 (232-651)

NNH=number needed to harm.

Tabla 12: Comparación de los efectos secundarios del misoprostol vs los efectos secundarios de la oxitocina⁹⁶.

Los estudios donde se comparan dosis 600 µgr vs 400 µgr administrados vía oral⁹⁷ o sublingual⁹⁵, indican que los **efectos secundarios son dosis dependiente**. Sin embargo esto no es aplicable para la vía rectal donde dosis de 600µg no se han asociado a mayores efectos adversos que dosis de 400 µgr⁹⁸.

La vía rectal comparada con la vía oral, ha demostrado disminuir la tasa de efectos adversos tales como el temblor, los escalofríos o el aumento de la temperatura corporal^{83,98}.

El riesgo de fiebre aumenta por encima de dosis de 600 µgr vía oral⁸⁴.

1.1.5.1.4 CARBETOCINA :

La carbetocina es un carba-análogo alquilado de la 1-deamino oxitocina 1-deamino-1-carba-2-tirosina [0-metil]-oxytocina descrito por primera vez en el año 1975⁹⁹ (Figura 11).

Las modificaciones estructurales que presenta lo convierten en un potente análogo de la oxitocina, que se une con una afinidad muy similar a la oxitocina a los receptores miometriales de dicha molécula¹⁰⁰ en las mujeres gestantes.

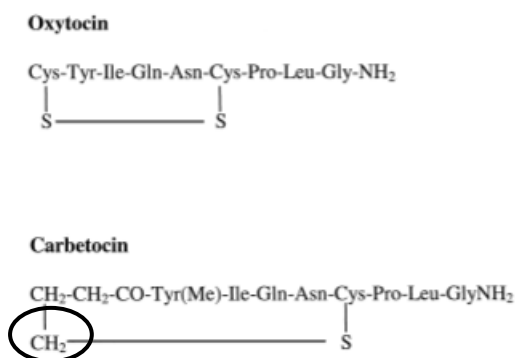


Figura 11: Comparación entre la molécula de oxitocina y carbetocina¹⁰².

La desaminación en la región N-terminal protege a la molécula de las aminopeptidasas, y el cambio del puente 1-6 disulfuro por un grupo metileno protege al analógo de las disulfidasas^{102,103}.

Todos estos cambios confieren a la carbetocina una **vida media de 42 ± 9 min, de 4 a 10 veces superior a la vida media de la oxitocina**^{103,104}.

También se sugiere, que debido a que la carbetocina se trata de una molécula más lipofílica que la oxitocina, esta característica alteraría su distribución tisular, aumentaría su vida media en el receptor y explicaría el efecto prolongado que presenta *in vivo*¹⁰⁰.

Su administración puede ser tanto intramuscular (IM) como intravenosa (IV). En un estudio llevado a cabo por Hunter y cols. en 1992¹⁰³, sobre un total de 40

pacientes, se administraron dosis IV que iban desde los 8 µgr a los 30 µgr y dosis IM que variaban desde las 10 µgr a los 70 µgr durante las primeras 24-48 horas postparto. Obtuvieron los siguientes resultados: cuando la administración era IV se alcanzaba la contracción tetánica de media en $1,2 \pm 0,5$ min, dicha contracción presentaba una duración media de $6,9 \pm 2,1$ min. Y posteriormente se continuaba con contracciones rítmicas durante un tiempo de 60 ± 18 min. Sin embargo cuando la administración era IM, la contracción tetánica se alcanzaba $1,9 \pm 0,6$ min y se mantenía durante $11,3 \pm 3$ min, la cual iba seguida de contracciones rítmicas durante un tiempo de 119 ± 69 min. A la vista de estos resultados, los autores concluían que **la duración de la acción de la Carbetocina era el doble por vía IM que por vía IV.**

Sin embargo **no existían diferencias significativas entre las dos formas de administración en cuanto a efectos adversos o al inicio de la acción uterotónica**¹⁰³. En este estudio también se constata que la duración de acción es dosis dependiente¹⁰³.

Tras la administración IM el pico máximo plasmático se alcanza a los 30 minutos y presenta una biodisponibilidad del 80%¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

La **dosis recomendada** actualmente es **100 µgr IV o IM administrados en >1min**¹⁰⁸. Existe una clara discrepancia entre la capacidad contráctil de la carbetocina esperada y posteriormente encontrada. En estudios realizados sobre fibras miométricas aisladas en laboratorio, procedentes de úteros de ratas gestantes, se halló que la capacidad contráctil de la carbetocina era una trigésima parte de la que poseía la oxitocina. Y cuando se realizó directamente sobre ratas gestantes vivas se encontró que la capacidad contráctil de la carbetocina era un 10% de la que poseía la oxitocina. Es decir, 100 µgr de carbetocina poseían el mismo efecto que 5 UI de oxitocina (10 µgr)¹⁰³.

Podríamos pensar, qué sentido tiene la investigación de un nuevo fármaco cuya capacidad contráctil es menor al fármaco más ampliamente utilizado y que en el laboratorio presenta un mayor efecto uterotónico. Sin embargo la carbetocina es un ejemplo de las limitaciones de los modelos animales. Ya que a nivel clínico el

tono uterino alcanzado tras la administración de 100 µgr de carbetocina es superior al que se obtiene con la administración de 5 UI de oxitocina. Hunter y cols.¹⁰³, ya en 1992 recogían una posible mayor sensibilidad del útero humano a la carbetocina, a la que posee el útero de las ratas. Además la carbetocina al tratarse de una molécula más lipofílica que la oxitocina presenta una distribución tisular diferente, con una mayor vida media en el receptor y por tanto un efecto más mantenido¹⁰³. Se estima por algunos autores que 100 µgr de carbetocina podrían corresponder a 18 horas de tratamiento con 50 UI de oxitocina (infusión continua de 20 UI a un ritmo de $700 \text{ mUI} \times \text{min}^{-1}$ seguido posteriormente de $10 \text{ UI} \times \text{h}^{-1}$)¹⁰⁷.

La carbetocina puede ser metabolizada por carboxipeptidasas, enzimas ubicadas en numeros órganos, entre los que destaca el riñón¹⁰³.

-Embarazo y Lactancia:

La carbetocina se encuentra contraindicada durante el embarazo, no se debe administrar hasta que no se ha producido el parto.

Se ha demostrado que se excreta en la leche materna ya que fue detectada en mujeres lactantes que se encontraban entre la 7ª y la 14ª semana postparto a las que se les había administrado 70 µgr IM de carbetocina.

Pero se ha determinado que las concentraciones en leche materna son 50 veces menores que las que se alcanzan en el plasma¹⁰⁸. Además rápidamente la carbetocina es metabolizada por las carbopeptidasas presentes en el tracto gastrointestinal de los lactantes¹⁰⁵.

La oxitocina produce la contracción de las células mioepiteliales de los alveolos mamarios estimulando la secreción láctea. Aunque en el momento actual no existe la suficiente evidencia de que la carbetocina presente los mismos efectos que la oxitocina, todos los datos apuntan a ello, tal y como se concluye ante la secreción láctea normal que presentaron 5 mujeres a las que se les administró 70 µgr de carbetocina IM¹⁰⁸.

Tolerabilidad y Efectos secundarios:

ÓRGANOS Y SISTEMAS	MUY COMUN =1/10	COMÚN 1/10– 1/100
Linfático y sangre		Anemia
Nervioso	Cefalea, temblores	Vértigo
Vascular		Dolor torácico, disnea
Gastrointestinal	Naúseas, dolor abdominal	Sabor metálico, vómitos
Piel	Prurito	
Musculo-esquelético		Dolos de espalda
Generales y del sitio de punción	Sensación de calor	Escalofríos, dolor

Tabla 13: Efectos secundarios de la carbetocina^{105,109}.

-Eficacia de la Carbetocina en la prevención de la HPP tras cesárea.

Existen en la actualidad más de una decena de artículos publicados en los que se ha tratado de valorar la eficacia de la carbetocina en la prevención de la HPP tras la cesárea. A continuación se recogen los resultados de algunos de dichos artículos en orden cronológico.

El primer artículo fue publicado en forma de abstract en el año **1991 por Boucher y cols¹¹⁰**. Se trataba de un estudio para buscar la dosis recomendada. Se realizó sobre un total de 18 pacientes que fueron sometidas a una cesárea electiva. En el se establece que la dosis recomendada sea de 100 µgr. Se observó que existía una respuesta nula con dosis menores a 60 µgr y una repuesta del 83% con dosis de 100 µgr.

Tendrán que pasar 5 años para que se publique, aunque a modo de abstract también, el primer ensayo clínico aleatorizado doble ciego que compare el uso de carbetocina 100 µgr en pacientes de bajo riesgo con cesárea electiva frente a placebo. Se obtuvo que aunque la carbetocina era más eficaz que el placebo, el 28% de las pacientes que recibieron placebo no necesitaron fármaco uterotónico alguno¹¹¹.

Boucher y cols., en el año 1998 realizaron el primer ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que tenía como objetivo comparar el uso de carbetocina 100 µgr IV frente a oxitocina (2.5 UI en bolo seguido de una perfusión de 30 UI durante 16 horas). Su objetivo principal era evaluar la cantidad de sangre perdida desde el inicio de la administración del fármaco hasta el cierre de la piel mediante la cuantificación de la sangre en el aspirador y en las compresas (con una técnica colorimétrica compleja). Aunque no se alcanzó la significación estadística, las pacientes que habían recibido carbetocina, habían sangrado 41 ml menos de media ($p=0.14$). Y lo que es más importante, menos mujeres habían presentado un sangrado superior a 200 ml durante la cirugía ($p=0.041$). Solo tres pacientes requirieron uterotónicos adicionales, las cuales pertenecían al grupo de la oxitocina ($p=0.055$)¹¹².

Danserau y cols., también compararon el uso de carbetocina 100 µgr IM con el uso de oxitocina (5 UI bolo seguido de una infusión de 20 UI durante 8h) tras el alumbramiento. Cabe destacar de este artículo que se trata de un estudio multicéntrico, randomizado aleatorizado y doble ciego, participando 7 hospitales Canadienses, y consiguiendo por tanto una de las mayores poblaciones entre todos artículos publicados hasta el momento, con una $n=635$. El resultado más relevante fue que existía una **disminución del 50% del uso de uterotónicos adicionales** en el grupo de carbetocina ($p<0.05$). El OR de fallo de tratamiento, entendido como el uso de uterotónico adicional, masaje uterino y/o comentario negativo sobre la contractilidad uterina por parte del cirujano, era 2.3 veces mayor en el grupo de la oxitocina¹¹³.

Borruto y cols., incluyeron por primera vez a pacientes con algún factor de riesgo de HPP (hipertensión, antecedentes de HPP, cesárea anterior, 2ª fase del parto prolongada)...Similar a lo anteriormente publicado, obtienen para el uso de uterotónicos adicionales una OR 1,83; IC del 95% 0,9 a 2,6 veces mayor en el grupo de la oxitocina. También encuentran diferencias significativas en la necesidad de masaje uterino (38,4% en el grupo de la carbetocina vs 57,7% en el de la oxitocina)¹¹⁴ (Tabla 14 y Figura 12).

Variables	Carbetocin	Oxytocin	P value
Additional uterotonic intervention			
n (%) of women requiring uterotonic medication	2/52 (3.8)	5/52 (9.6)	<0.01
n (%) of women requiring uterine massage	20/52 (38.4)	30/52 (57.7)	<0.01
Blood loss			
Mean blood loss (ml)	370.1	400.5	0.5
Blood loss ≤ 500 ml (n, %)	40/52, 81	29/52, 55	0.05
Postpartum uterine involution (n of patients with fundus uteri below the umbilicus, %)			
0 h	9	6	ns
2 h	12	10	ns
6 h	24	16	ns
24 h	48	36	<0.05

Tabla 14: Carbetocina vs Oxitocina. Necesidad de masaje uterino o uterotónicos adicionales¹¹⁴.

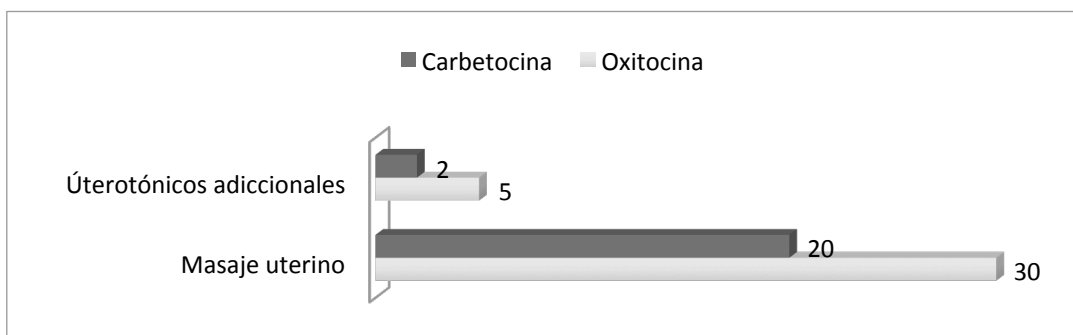


Figura 12: Comparación en el uso de uterotónicos adicionales y de necesidad de masaje uterino¹¹⁴.

Attilakos y cols., realizaron un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, que incluía 377 pacientes. Se trata del segundo estudio centrado únicamente en cesáreas, con mayor número de pacientes (n=377) tras el estudio de Danserau y cols., con la diferencia de que en este último no se incluían las cesáreas urgentes. Compararon la eficacia de 100 µgr de carbetocina IM vs 5 UI IV administrados en bolo (en 30-60 seg). Obtuvieron también una disminución del uso de uterotónicos adicionales en el grupo de la carbetocina, y aunque significativa esta diferencia es menor a la observada en estudios anteriores (RR:0.74 p=0.023). Llama la atención el alto porcentaje en ambos grupos de pacientes que necesitaron de uterotónicos adicionales (35,5% en el grupo de la carbetocina vs 45,5% en el grupo de la oxitocina). Los autores plantean como posibilidad que el uso este aumentado por tratarse de una población en la que más de un tercio presentaba algún factor de riesgo¹¹⁵. Realizaron un subgrupo de análisis, y demostraron que **la carbetocina reducía la necesidad de uterónicos adicionales independientemente de la presencia o ausencia de factores de riesgo**. No se encuentran diferencias significativas, al igual que en estudios previos¹¹²⁻¹¹⁴, en la incidencia de HPP, en la caída de Hb/Hto ni en la necesidad de transfusiones.

Triopon y cols., publicaron en el 2010 un estudio observacional en una cohorte de 155 pacientes, que valoraba la eficacia de la carbetocina frente a la oxitocina en pacientes con cesárea, con la diferencia, frente a todos los estudios publicados con anterioridad, de tener como objetivo principal demostrar si la carbetocina disminuía la necesidad de llevar a cabo una **técnica quirúrgica de emergencia** ante HPP severas. Los autores encontraron diferencias al límite la significación estadística para el uso de la suturas de compresión uterina a favor de la carbetocina (0,6% en el grupo de la carbetocina frente al 4,5% en el grupo de la oxitocina, p=0.06) pero **no hallaron diferencias significativas** en la necesidad de llevar a cabo una técnica de ligadura vascular, ni de las arterias uterinas (0,6% en ambos grupos) ni de la arteria iliaca interna (ninguna paciente en el grupo

de la oxitocina frente el 0,6% en el de la carbetocina). Frente a los artículos anteriormente publicados no encontraron tampoco diferencias en la necesidad de uterotónicos adicionales pero si en la necesidad de **ferroterapia IV postoperatoria** que era mayor en el grupo de la oxitocina (6,5% vs 14,5% $p=0.03$)¹¹⁶.

Existe un reciente estudio publicado por el equipo de **Cordovani en el 2012** cuyo objetivo era determinar la EC 95 de carbetocina, es decir la dosis a la cual se obtiene una contracción adecuada en el 95 % de las pacientes. Usan para ello diferentes dosis de carbetocina, desde los 80 µgr hasta los 120 µgr. Los autores concluyen que no es posible calcular la EC 95, ya que la tasa de fallo de tratamiento es similar en dicho rango de dosis (Tabla 15). Del total de 80 pacientes, 12,5% tuvieron un fallo de tratamiento y el 11,25% precisó de uterotónicos adicionales, aunque es de destacar que solo tres pacientes necesitaron el uso de los mismos tras tener un tono uterino satisfactorio transcurridos dos minutos tras la administración de la carbetocina¹¹⁷.

Carbetocin dose	80 µg	90 µg	100 µg	110 µg	120 µg	P value
Satisfactory uterine tone at 2 min, n (%)	14 (88)	13 (81)	15 (94)	14 (88)	14 (88)	0.99
Additional uterotonic, n (%)	2 (13)	3 (19)	0 (0)	2 (13)	2 (13)	0.61
EBL (mL), mean (SD)	578.4 (543.2)	673.4 (473.0)	595.0 (420.2)	841.3 (369.6)	554.6 (262.2)	0.32

EBL = estimated blood loss; SD = standard deviation

Tabla 15: Resultados de tono uterino y necesidad de uterotónicos adicionales obtenidos con las diferentes dosis de carbetocina¹¹⁷.

Uno de los estudios más recientemente publicados se trata de un estudio de casos y controles realizado por **Lanciprete y cols.**¹¹⁹, que cuenta con 102 pacientes entre los que se incluyen mujeres que presentan algún factor de riesgo para tener HPP. Se compara el uso de carbetocina 100 µgr vs perfusión de 20 UI de oxitocina en 1000 ml de cloruro sódico con un ritmo de perfusión de 150ml/h. Se confirman los resultados obtenidos en los estudios previos, una disminución del uso de uterotónicos adicionales en el grupo de la carbetocina y mejor contractilidad uterina (Figura 13), pero una falta de significación estadística en la incidencia de HPP, en la cantidad de sangre perdida y en la disminución de los niveles de Hb.

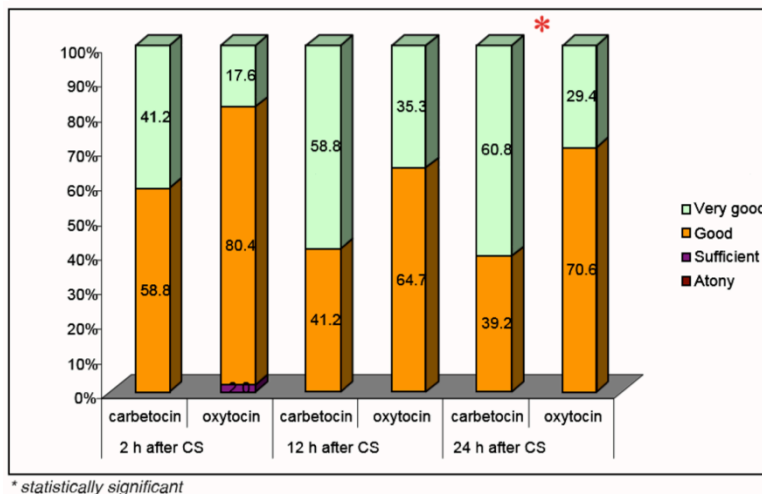


Figura 13: Carbetocina vs oxitocina en pacientes con factores de riesgo; Tono uterino¹¹⁹.

Cabe destacar de este estudio que por primera vez se evalúa la diuresis y se obtiene que las pacientes con **carbetocina** presentan de forma significativa una **mayor diuresis en las primeras 12 horas tras la cesárea** ($1300 \pm 450\text{ml}$ vs $1100 \pm 250\text{ml}$ $p=0.01$)¹¹⁹ (Figura 14).

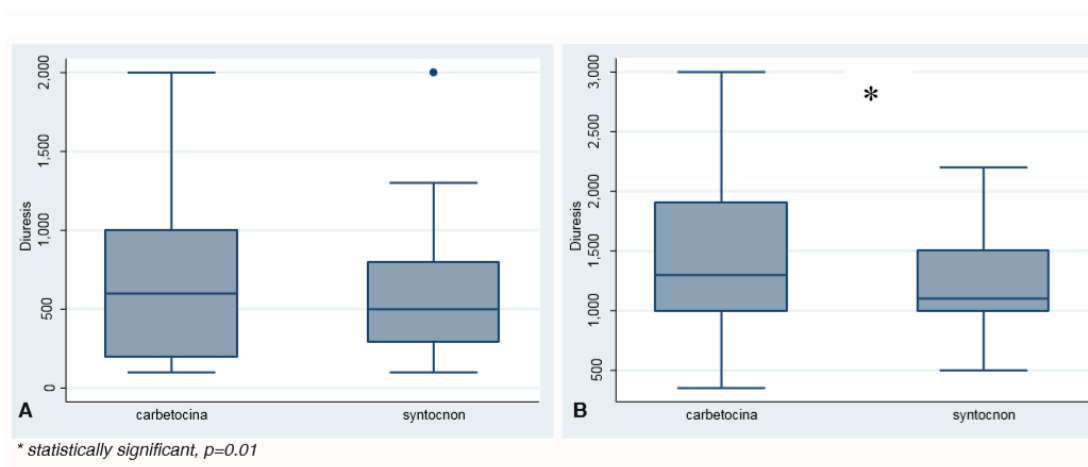


Figura 14: Carbetocina vs Oxitocina en pacientes con factores de riesgo de HPP¹¹⁹.

A: Diuresis a las 2 horas tras la cesárea

B: Diuresis a las 12 horas tras la cesárea.

A la vista de los resultados de todos los estudios llevados a cabo hasta el momento, se puede concluir que la carbetocina disminuye la necesidad de intervenciones uterotónicas adicionales tanto en pacientes de bajo como de alto riesgo^{113-115,118,119}.

La dosis óptima de carbetocina está aún sin determinar, algunos artículos sugieren que dosis inferiores^{117,120}, incluso de 20 µgr¹²¹, son tan efectivas como la dosis actualmente utilizada de 100 µgr.

Tabla 16: Estudios del uso de carbetocina en cesáreas.

AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS Y CONCLUSIONES
Boucher y cols. ¹¹²	1998	DC, ECA	Bajo riesgo CP anestesia epidural n=57	Carbetocina 100µgr IV (n=29) vs oxitocina 2.5 IU iv bolo + infusión de 30 UI en 16 h (n=28)	No diferencias significativas ni en la cantidad de sangre pérdida, ni en los signos vitales ni en los valores hematológicos. Más mujeres con C (79%) presentan pérdidas sanguíneas ≤200ml que con O (53%) (p=0.041).
Dansereau y cols. ¹¹³	1999	DC, Estudio multicéntrico prospectivo randomizado en 7 hospitales de Canadá	Bajo riesgo CP anestesia regional n=635	Carbetocina 100µgr IV (n=317) vs oxitocina 5 UI bolo seguido de una infusión de 20 UI durante 8 h (n=318)	Perfil de seguridad sin diferencias significativas. Menor necesidad de uterotónicos adicionales con C. (4.7% vs 10.1% p <0.05). OR: 2.03
Borruto cols. ¹¹⁴	2009	ECA	ALTO RIESGO (al menos un factor). Gestaciones únicas. CP o urgentes. n =104	Carbetocina 100µgr IV (n=52) vs Oxitocina 10 UI infusión en 2 h (n=52)	Perfil de seguridad similar. Menor necesidad de uterotónicos adicionales con C (3.8% vs 9.6% p<0.01) OR:1.83 Menor necesidad de masaje uterino con Carbetocina (38.4% vs 57.7% p<0.01)
Attilakos cols. ¹¹⁵	2010	DC, ECA	Bajo riesgo Cesárea programadas. n=377.	Carbetocina 100µgr IV (n =188) vs Oxitocina 5 UI IV.	No diferencias significativas ni en los efectos secundarios, ni en la cantidad total de sangre perdida ni en los valores hematológicos. Menor necesidad de uterotónicos adicionales con C (33.5% vs 45.5% p= 0.023) RR: 0.74.
Triopon cols. ¹¹⁶	2010	Estudio observacional.	CP o de urgencia. n = 310	Carbetocina 100µgr (n =155) vs oxitocina 5 UI.	No diferencias en la incidencia del uso de suturas vasculares, transfusiones de sangre ni uterotónicos adicionales. Menos pacientes en el grupo de la C precisaron de suturas uterinas compresivas pero no diferencias significativas (0.6% vs 4.5% p=0.06). Con carbetocina menor necesidad de hierro IV (6.5% vs 14.5% p = 0.03)

Cordovani y cols. ¹¹⁷	2012	DC, Ensayo clínico randomizado para determinar la dosis efectiva	Bajo riesgo CP anestesia espinal n =80	Carbetocina 80, 90, 100, 110 o 120 µgr IV (16 pacientes en cada grupo)	<p>El % de fallo fue similar entre todos los grupos de dosis, por tanto no fue posible calcular cuál es la dosis mínima capaz de conseguir una contracción adecuada en el 95% de las pacientes.</p> <p>No parece que la carbetocina tenga un efecto dosis dependiente en este rango de dosis.</p> <p>No diferencias significativas en la necesidad de uterotónicos adicionales (13% en el grupo de 80, 110 y 120µgr, 19% en el de 90 µgr y 0% 100 µgr p=0.61)</p> <p>Similar incidencia de efectos secundarios entre todos los grupos</p>
De Bonis y cols. ¹¹⁸	2012	ECA	ALTO RIESGO (al menos un factor) CP con anestesia regional. n =110	Carbetocina 100µgr (n=55) vs Oxitocina bolo 10 UI + 20 UI infusión en 24 horas	<p>No diferencias en el perfil de seguridad ni en las cantidades de sangre pérdida ni en los niveles de Hb.</p> <p>Menor necesidad de uterotónicos adicionales con C.</p> <p>Menor dolor abdominal postoperatorio durante los días de ingreso con C (p<0.01)</p> <p>Y menor necesidad de analgesia durante el primer día con C (p>0.001)</p>
Lanciprete y cols. ¹¹⁹	2013	Casos y Controles	ALTO RIESGO (Al menos un factor de riesgo entre los que se incluye la gestación múltiple) CP n= 102	Carbetocina 100µgr (n= 51) vs perfusión de 20 UI en 1000 ml de 0.9%NaCl a 150ml/h de oxitocina (n=51)	<p>No diferencias en la cantidad de sangre pérdida , en la caída de Hb, en la incidencia de la HPP grave (>1000ml) ni en los efectos 2º.</p> <p>Ambos fármacos son hipotensores pero las pacientes tratadas con O presentan menores cifras de TA que las tratadas con C.</p> <p>Con C menor uso de uterotónicos adicionales (0% vs 23.5% p<0.01) y mejor contractilidad.</p> <p>Con carbetocina mayor diuresis especialmente en las primeras 12 h tras cesárea (1.300±450ml vs 1100 ± 250 ml p=0.01)</p>

CP: cesáreas programadas. Efectos 2º: efectos secundarios.

-Eficacia de la Carbetocina en la prevención de la HPP tras parto vaginal.

***Versus oxitocina:**

Sólo existen hasta la fecha dos artículos publicados que comparen la eficacia en la prevención de la HPP tras un parto vaginal, de la carbetocina frente a oxitocina, ya que la mayoría como posteriormente se explica han comparado la carbetocina frente a la sintometrina (combinación de oxitocina y ergometrina).

Van Dongen y cols., llevaron a cabo el primer estudio en el año 1998. Se trataba de un trabajo sobre la tolerancia de dosis ascendentes¹²². De él se desprende que la **máxima dosis tolerada es de 200 µgr** (Tabla 17). Ya que con dicha dosis aparecieron efectos secundarios como: retención placentaria, sangrados mayores de 1000 ml y necesidad de transfusión sanguínea. Los **mejores resultados** en cuanto a la cantidad de sangrado se obtuvieron en el rango de dosis de **75-125 µgr**, dato en consonancia con el artículo de 1996 de Barton y cols.¹¹¹, que establecía los 100 µgr como la dosis recomendada.

Serious adverse events (SAE) and dose limiting adverse events (DLAE) after carbetocin administration

Woman's No (n=7)	Dose carbetocin given (µg)	Significant adverse events					DLAE	Related to drug?
		Blood loss (ml)	Event	Manual removal of placenta (n=4)	Blood transfusion (n=5)	Additional oxytocics (n=5)		
7	50	1600	atony	–	+	–	–	unlikely
11	70	2000	vaginal tear	–	+	+	–	unlikely
29	200	1000	RP (fragment)	+	–	–	RP	possibly
34	200	820	RP	+	–	+	RP	possibly
37	200	3000	atony, hypovolemic shock	–	+	+	–	unlikely
40	200	2200	RP, hypovolemic shock	+	+	+	RP	possibly
41	200	2240	RP, hypovolemic shock	+	+	+	RP	possibly

Abbreviations: PPH=post-partum haemorrhage; RP=retained placenta.

Tabla 17: Efectos secundarios y límite de dosis para la aparición de efectos adversos tras la administración de carbetocina¹²².

Boucher y cols., realizaron un estudio aleatorizado y doble ciego sobre un total de 160 pacientes con al menos un factor de riesgo para presentar HPP, en el cual se comparaba carbetocina 100 µgr IM frente a oxitocina 10 UI IV en perfusión durante 2 horas. Sus resultados no muestran diferencias entre grupos en el uso de uterotónicos adicionales pero si encuentran que pacientes tratadas con carbetocina precisan en un menor porcentaje de casos masaje uterino¹²³.

***Versus ergometrina o sintometrina:**

Una ampolla de sintometrina de 1ml contiene 5 UI de oxitocina y 0.5 mgr de ergometrina combinando así la rapidez de acción de la oxitocina con la potencia uterotónica de la ergometrina.

En estudios previos la sintometrina mostró ser tan eficaz como la oxitocina en la prevención de la HPP⁷² pero además parecía estar asociada con una disminución significativa, aunque pequeña, de la reducción del riesgo de hemorragia posparto con pérdidas sanguíneas entre 500 y 1000 ml¹²⁴.

Pero la sintometrina presenta el inconveniente, ya mencionado con anterioridad de producir mayores efectos adversos como el aumento de la TA, y el raro pero grave espasmo coronario, lo que la lleva a estar contraindicada en pacientes con hipertensión y/o patología cardíaca.

Con la aparición de la carbetocina muchos investigadores pensaron que quizás había surgido un nuevo utertónico que combinara la eficacia de la ergometrina con el perfil de seguridad de la oxitocina. Y bajo esta idea desde el año 2006 han surgido diferentes estudios que han comparado la carbetocina con la sintometrina o la ergometrina en la prevención de la HPP tras el parto vaginal.

Así en el año 2006 **Leung y cols.**, realizan un estudio prospectivo, randomizado y doble ciego en pacientes de bajo riesgo con parto vaginal por encima de las 34 semanas, sobre un total de 300 pacientes, de las cuales 150 recibieron carbetocina 100 µgr IM y otras 150 pacientes 1 ml de sintometrina IM tras la salida del hombro anterior fetal¹²⁵. Encontraron una falta de diferencias significativas en cuanto a: la caída de la hemoglobina tras el parto, la necesidad de

transfusiones de sangre, la incidencia de la HPP, la cantidad de sangre pérdida (estimado visualmente) y el uso de uterotónicos adicionales. Sin embargo si que hallaron diferencias significativas en cuanto a los efectos adversos producidos por los tratamientos. El uso de sintometrina se asociaba con una mayor probabilidad de presentar náuseas (RR 0,18; IC del 95% 0,04-0,78) y vómitos (RR 0,10; IC del 95% 0,01-0,74), y producía elevación de las TA $\geq 140/90$ a los 30 y 60 min de la administración. Mientras que en el grupo de la carbetocina, si bien no existían casos de HTA, había más pacientes que presentaban episodios de taquicardia, definida como una frecuencia cardiaca ≥ 100 lpm (RR 1,68; IC del 95% 1,03-3,57).

Ante estos resultados los autores concluyeron que la carbetocina era **tan efectiva como la sintometrina para la prevención de la HPP tras el parto vaginal en las pacientes de bajo riesgo, y que aunque su precio es superior produce menos efectos adversos.**

Ngan y cols., realizaron un estudio retrospectivo con un total de 118 pacientes¹²⁶, en el que a diferencia del estudio anterior¹²⁵ si encontraron diferencias en la caída del hematocrito y en las pérdidas sanguíneas, pero hay que recordar que se trataba de un estudio retrospectivo en el que la dosis de ergometrina usada era menor (0,2 mgr vs 0,5 mgr de otros trabajos^{125,127-129}).

Nirmala y cols., en el año 2009 publicaron por primera vez un estudio comparativo entre carbetocina y sintometrina llevado a cabo en pacientes con parto vaginal por encima de las 36 semanas que presentaban **algún factor de riesgo de HPP**: historia previa de transfusión o de administración de hierro IV, historia previa de retención placentaria, multiparidad, macrosomía, polihidramnios, inducción prolongada o parto prolongado (mayor de 12 horas)¹²⁷. Este estudio fue llevado a cabo en 120 pacientes, de las cuales 60 recibieron carbetocina 100 µgr IM y otras 60 pacientes sintometrina (0,5 mgr de ergometrina + 5 UI oxitocina) tras un parto vaginal eutócico, halló diferencias significativas en la caída de la hemoglobina (una diferencia media de 0,2 gr/dl mayor de disminución de la Hb en el grupo de la sintometrina) y en la pérdida sanguínea (de media el grupo de la

carbetocina experimentó una pérdida de 99 ml menor que el de la sintometrina), lo que difiere de los resultados de la población de bajo riesgo del estudio de Leung y col¹²⁵ en el cual no se encontraban diferencias significativas. Las diferencias en las pérdidas sanguíneas y en los niveles de hemoglobina posparto sin embargo pueden carecer de importancia clínica y a la hora de evaluar el impacto en la prevención de la HPP la mayoría de los expertos confieren una mayor importancia a la necesidad de uso de uterónicos adicionales, y en este estudio no se ha demostrado que existan diferencias significativas entre grupos en cuanto al uso de los mismos.

Nirmala y cols., basándose en estudios previos como el de Boucher¹²³, en el cual se comparaban los efectos de la carbetocina frente a oxitocina en pacientes de alto riesgo, concluye que quizás la falta de diferencias significativas en la necesidad de uterotónicos adicionales en las poblaciones de alto riesgo se deba a que presenten un riesgo inherente al sangrado independiente de las medidas preventivas que se usen. Pero en ambos estudios sí que se objetiva una menor pérdida sanguínea con carbetocina. Por ello se necesitarían estudios con un mayor número de pacientes para valorar los beneficios (como son la menor necesidad de transfusión) en pacientes que presentan algún factor de riesgo como puede ser la anemia.

Posteriormente se han publicado dos estudios prospectivos, doble ciego y randomizados que han tenido como **objetivo evaluar la necesidad de uterónicos adicionales** tras un parto vaginal entre el uso de carbetocina 100 µgr frente a sintometrina (5 UI oxitocina + 0.5 mgr de ergometrina) en la prevención de la HPP **en pacientes de bajo riesgo**^{128,129}, en ninguno de los cuales se ha encontrado diferencias significativas en el uso de uterotónicos entre grupos, aunque sí bien en las pacientes tratadas con carbetocina existía una cierta tendencia al menor uso de los mismos.

Tampoco en ninguno de los dos trabajos se hallaron diferencias significativas en la necesidad de transfusión, en la incidencia de HPP ni en los días de estancia hospitalaria (Tabla 18 y 19).

	Carbetocin (n = 185)	Syntometrine (n = 185)	P value	Total (n = 370)
Need for additional uterotonics, n (%)	25 (13.5%)	31 (16.8%)	0.38	56 (15.1%)
Primiparous	11 (15.1%)	12 (16.4%)	0.81	23 (15.8%)
Multiparous	13 (13.4%)	16 (16.7%)	0.53	29 (15.0%)
PPH (≥ 500 ml), n (%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	1.00	6 (1.6%)
Severe PPH (≥ 1000 ml), n (%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1.00	1 (0.3%)
Need for blood transfusion, n (%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1.00	1 (0.3%)
Mean blood loss (ml)				
Mean (SD)	217.4 (99.2)	223.1 (76.3)	0.29	220.2 (88.4)
Range	50–1250	100–700		50–1250
Median	200	200		200
Length of hospital stay (days)				
Mean (SD)	1.82 (0.60)	1.81 (0.76)	0.94	1.81 (0.76)
Median	2.00	2.00		

Tabla 18: Comparación de los resultados obtenidos por Su y cols. con el uso de la carbetocina, frente a los obtenidos con el uso de la sintometrina¹²⁸.

Variables	Carbetocin (n = 120)	Syntometrine (n = 120)	P value	Significance
Need for additional uterotonics, n (%)				
Primiparous	7 (5.83)	9 (7.5)	0.79 (>0.05)	N.S.
Multiparous	11 (9.16)	12 (10.0)	0.99 (>0.05)	N.S.
Primary PPH (≥ 500 ml), n (%)	2 (1.67)	3 (2.50)	0.99 (>0.05)	N.S.
Severe PPH ($\geq 1,000$ ml), n (%)	0 (0)	1 (0.83)	0.85 (>0.05)	N.S.
Need for blood transfusion, n (%)	0 (0)	1 (0.83)	0.85 (>0.05)	N.S.
Mean blood loss (ml) (mean \pm SD)	224.6 \pm 110.6	306.1 \pm 95.65	<0.0001 (<0.01)	H.S.
Hemoglobin at onset of labor (g/dl)*	11.5 \pm 1.3	11.7 \pm 1.2	0.21 (>0.05)	N.S.
Hemoglobin on postpartum day 1 (g/dl) (24 h after delivery)	10.9 \pm 1.1	10.6 \pm 1.2	0.04 (<0.05)	S.
Hemoglobin difference (g/dl) (mean fall in hemoglobin)	0.8 \pm 0.2	1.1 \pm 0.3	<0.0001 (<0.01)	H.S.
Urine output during postpartum day 1 (ml/h)	48.3 \pm 2.7	47.9 \pm 2.6	0.24 (>0.05)	N.S.

N.S. non-significant, SD standard deviation, S. significant, H.S. highly significant

Tabla 19: Resultados obtenidos por Askaar y cols., con el uso de la carbetocina frente a los de la sintometrina¹²⁹.

A la vista de los resultados de todos los artículos publicados hasta la fecha, podemos concluir que en el parto vaginal **no existen diferencias significativas en los requerimientos de uterónicos adicionales entre el uso de carbetocina y la oxitocina sola o en combinación con ergometrina¹²³⁻¹²⁹.**

Sin embargo cuando se compara oxitocina sola frente a carbetocina en partos vaginales con al menos un factor de riesgo si se encuentra una menor necesidad de realizar masaje uterino en el grupo de la carbetocina¹²³.

En cuanto al sangrado y la caída de los niveles de Hb no existe consenso entre artículos ya que si bien algunos hablan de una disminución significativa con carbetocina^{126,127,129}, otros no hallan resultados significativos^{125,128}.

Los hallazgos más consistentes son los que se refieren a **una disminución, hasta en una cuarta parte, de las náuseas y/o vómitos^{128,129}, y a la no aparición de HTA con carbetocina^{125,129}, comparada con el uso de sintometrina (Tabla 20).**

Variables	Carbetocin (n = 120)	Syntometrine (n = 120)	P value	Significance
Nausea	4 (3.33)	13 (10.38)	0.04 (<0.05)	S.
Vomiting	3 (2.5)	12 (10)	0.03 (<0.05)	S.
Headache	1 (0.83)	2 (1.66)	0.99 (>0.05)	N.S.
Flushing	1 (0.83)	4 (3.33)	0.36 (>0.05)	N.S.
Abdominal pain	1 (0.83)	2 (1.66)	0.99 (>0.05)	N.S.
Increase in diastolic blood pressure at 60 min from baseline (mmHg)*	2.6 ± 1.0	3.5 ± 1.6	<0.0001 (<0.01)	H.S.
Pulse rate immediately after delivery = baseline (bpm)*	83.7 ± 6.5	84.9 ± 5.8	0.13 (>0.05)	N.S.
Increase in pulse rate at 30 min from baseline (bpm)*	2.2 ± 1.0	2.3 ± 1.1	0.46 (>0.05)	N.S.
Increase in pulse rate at 60 min from baseline (bpm)*	2.8 ± 1.3	3.1 ± 1.4	0.08 (>0.05)	N.S.
Hypertension (blood pressure >140/90 mmHg)**				
Immediately after delivery	2 (1.66)	4 (3.33)	0.68 (>0.05)	N.S.
30 min after delivery	0 (0)	8 (6.66)***	0.006 (<0.01)	H.S.
60 min after delivery	0 (0)	7 (5.83)***	0.014 (<0.05)	S.

Tabla 20: Comparación de los efectos adversos secundarios al uso de la carbetocina vs al uso de la sintometrina¹²⁹.

AUTORES	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Van Dongen y cols ¹²²	1998	Tolerancia de dosis ascendentes	Bajo riesgo. n =45	Carbetocina IM (15,30,0,75,100,125,150,175,200µgr) inmediatamente tras el nacimiento del recién nacido.	Máxima cantidad de sangre pérdida con las dosis más altas y más baja. Las menores cantidades de sangre con los rangos de dosis 70-125 µgr. Máxima dosis tolerada 200 µgr.
Boucher y cols ¹²³	2004	DC, ECA	ALTO RIESGO n =160.	Carbetocina 100 µgr IM + IV placebo (n=83) vs placebo IM+ oxitocina 10UI en infusión de 2 h (n=77) tras el alumbramiento.	No diferencias en la necesidad de uterotónicos adicionales ni en la caída de Hb ni Hto. Con C menor necesidad de masaje uterino (43.4% vs 62.3% p<0.02)
Leung y cols. ¹²⁵	2006	DC, ECA	Bajo riesgo. n=300	Carbetocina 100 µgr IM (n=150) vs 1ml Sintometrina IM (5UI Oxitocina + 0.5 mgr ergometrina) (n=150), tras el parto del recién nacido.	No diferencias en la caída de la Hb (1.4 vs 1.5 gr/dl) ni en la necesidad de uterotónicos adicionales. Menor incidencia con carbetocina de vómitos (R.R 0.1, IC del 95% 0.01-0.74) y de náuseas (R.R 0.18, IC del 95% 0.04-0.78) Mayor incidencia de taquicardia con carbetocina (RR 1.68, IC del 95% 1.03-3.57)
Ngan y cols ¹²⁶	2007	Estudio retrospectivo	Bajo riesgo n =118	Carbetocina 100 µgr IM (n=56) vs combinación IM de 5 UI de oxitocina y 0.2 mgr de ergometrina (n =62)	Menor pérdida de sangre con C (388 ml vs 551ml p=0.01) Pérdida >500 ml (21.4% vs. 43.5% p=0.01) y pérdida >1000ml (1.8% vs 14.5% p=0.02)
Nirmala y cols. ¹²⁷	2009	DC, ECA	ALTO RIESGO n =120	Carbetocina 100 µgr IM (n=60) vs 1ml Sintometrina IM (5UI Oxitocina + 0.5 mgr ergometrina) (n=60), tras el parto del recién nacido.	No diferencias en la necesidad del uterotónicos adicionales ni el tiempo transcurrido hasta la administración de estos. No diferencias en las transfusiones de sangre ni en la frecuencia y severidad de los efectos secundarios.

					Se pierde de forma significativa menos sangre con C (244 ± 114 ml vs 343 ± 143 ml IC del 95% 52-146ml) y la disminución de la Hb tb es menor (0.3 ± 0.2 gr/dl vs 0.4 ± 0.2 gr/dl IC del 95% 0.1-0.2)
Su y cols ¹²⁸	2009	DC, ECA	Bajo riesgo n =370	Carbetocina 100 µgr IM (n=185) vs 1ml Sintometrina IM (5UI Oxitocina + 0.5 mgr ergometrina) (n=185), tras el parto del recién nacido.	No diferencias en la necesidad de uterotónicos adicionales, en la incidencia de HPP ni en la cantidad de sangre pérdida. Con Sintometrina fue 4 veces más frecuente la presencia de vómitos (RR 4.3 IC del 95%1.9-9.5) y de náuseas (RR 4.2 IC del 95%2.2-7.8). Sin embargo con Carbetocina más pacientes experimentaron más temblor , sudoración y dolor abdominal (p<0.02)

Tabla 21: Estudios que valoran el uso de la carbetocina en partos vaginales.

-Coste-efectividad de la carbetocina:

La Sociedad Española de Ginecólogos y Obstetras (SEGO), recoge desde el año 2012 en su protocolo: “Se ha determinado que el coste por paciente es ligeramente inferior en los tratamientos con carbetocina que los que genera el uso de la oxitocina”⁵⁵.

CLAMPAJE CORDÓN UMBILICAL:

Existe disparidad entre artículos en las definiciones de clampaje precoz y tardío de cordón umbilical (CU). Pero en términos generales se entiende por **clampaje precoz** de CU aquel que se realiza en los **primeros 60 segundos tras la salida del recién nacido**, mientras que el tardío se realiza más de un minuto después del parto o con el cese del latido cardíaco.

En el *año 2013* se publicó una revisión *Cochrane* en el que incluyeron más de 15 estudios con un total de 3911 pares de madres y recién nacidos en los que se estudiaron los riesgos y beneficios para ambos. En esta revisión se recomienda **un clampaje tardío del cordón umbilical siempre que las condiciones neonatales lo permitan** y exista la posibilidad de tratamiento con fototerapia de la ictericia neonatal¹³⁰. Ya que obtuvieron que no existían diferencias significativas en cuanto a la prevención de riesgo de HPP (ni >500 ml ni severa), ni diferencias en las Hb posparto entre ambos grupos. Y sin embargo, el clampaje tardío presentaba beneficios importantes para el neonato como eran el incremento del peso al nacimiento (aumento de 101gr; IC del 95% 45 a 157gr), mayores concentraciones de Hb a las 24 y 48 horas de vida, y más importante aún un aumento de las reservas de hierro que se mantenían hasta el sexto mes de vida.

No se encontraron diferencias entre los grupos para el resultado primario de mortalidad neonatal ni para resultados de morbilidad neonatal como es una puntuación de Apgar ≤ 7 o ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

El único riesgo que se vio aumentado con el clampaje tardío del cordón umbilical, fue el de la ictericia subsidiaria de fototerapia, (OR 0,62; IC del 95%: 0,41a 0,96).

ALUMBRAMIENTO:

La tercera fase del parto es aquella que comprende el tiempo transcurrido desde el parto del recién nacido hasta la expulsión de la placenta y las membranas, también denominado alumbramiento.

Ya en 1993, Brandt describió la importancia de una buena contracción uterina en el desprendimiento y la expulsión de la placenta¹³¹. Y estudios ecográficos posteriores han demostrado que el engrosamiento y la disminución de la superficie de inserción placentaria en el miometrio uterino, como resultado de la contracción uterina son los mayores desencadenantes del desprendimiento placentario¹³². Estos investigadores no identificaron sin embargo, el hematoma retro placentario que según la teoría de Duncan-Schultze produce la expulsión de la placenta. Por ello parece que dicho hematoma se trata mas bien del resultado y no de la causa del alumbramiento, aunque algunos autores han hablado de su posible efecto acelerador en el proceso de alumbramiento.

El desprendimiento placentario se completa en los primeros 5 minutos posparto en aproximadamente el 5% de los partos vaginales y en el 90% de los casos se consigue en los primeros 15 minutos tras la salida del recién nacido⁶.

Clásicamente se ha definido como **retención placentaria (RC)** la falta de expulsión de la placenta habiendo transcurridos más de **30 minutos** tras el parto del recién nacido^{6,133,134}. Complica entre el 0,3 y 6% de las gestaciones¹³³ y es un factor de riesgo de HPP ampliamente conocido^{5,17,40,133}.

Y esto es así porque según algunos autores no existe incremento de las pérdidas sanguíneas hasta que por lo menos han transcurridos los primeros 30-45 minutos de posparto^{6,133}. Sin bien otros autores han encontrado que existe un aumento de la HPP cuando transcurren más de 10 minutos entre la salida del recién nacido y la expulsión placentaria¹³⁴.

Hasta el momento **no existe evidencia clínica que sugiera que el uso de maniobras o intervenciones como la tracción controlada del CU aplicadas**

de forma universal antes de los 30 minutos posparto puedan contribuir a disminuir la incidencia de HPP⁶.

1.1.5.1.5 DRENAJE DEL CORDÓN:

Se ha sugerido que el drenaje del CU tras el clampaje y corte del mismo podría reducir el volumen placentario y permitir con ello una mejor contracción uterina y así acelerar el proceso de alumbramiento¹³⁵.

Con el objetivo de evaluar la eficacia de esta técnica en el 2011 se publicó una revisión Cochrane que recogía los resultados de tres ensayos clínicos con un total de 1257 partos¹³⁶. Y obtuvieron los siguientes resultados:

- El drenaje de cordón se asociaba con un acortamiento de la tercera fase del parto en aprox. 3 min y una reducción de la cantidad de sangre perdida en aprox. 77 ml.
- No se obtuvieron diferencias significativas en la necesidad de llevar a cabo una extracción manual de placenta, en la necesidad de transfusión sanguínea ni en el riesgo de HPP.

Por lo tanto concluyeron que los cambios observados con el drenaje del CU eran de poca importancia clínica, debido en parte a la limitada calidad de los estudios incluidos en la revisión, y por ello serán necesarios más estudios para poder recomendar o no el drenaje del CU en la práctica clínica diaria para la prevención de la HPP.

1.1.5.1.6 INYECCIÓN DE UTEROTÓNICOS EN EL CORDÓN UMBILICAL:

Tal y como se expuso anteriormente una buena contracción uterina juega un papel fundamental en el alumbramiento. Bajo dicho conocimiento se sugirió que la administración de uterotónicos mediante inyección directa en la vena umbilical podía proporcionar un tratamiento directo sobre el miometrio uterino y

además permitir el uso de mayores dosis de uterotónicos con unos efectos adversos menores.

Con el objetivo de valorar esta nueva técnica y vía de administración de los uterotónicos en el manejo activo de la tercera fase del parto, la Cochrane llevo a cabo una revisión en el 2012 en la cual no encontró que la administración de solución salina más oxitocina frente la administración solo de solución salina en la vena umbilical produjera diferencias en la duración de la tercera fase del parto, en la cantidad de sangre pérdida ni en la necesidad de realizar una extracción manual de placenta por retención placentaria¹³⁷.

1.1.6 MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGÍA POSTPARTO:

Para el manejo de la hemorragia se ha propuesto un algoritmo bajo el siguiente acrónimo “HAEMOSTASIS”:

Manejo médico general:

H “Help”: pedir ayuda.

A “Assess”: evaluar las pérdidas sanguíneas, los signos vitales y establecer medidas de resucitación.

E “Establish aEtiology”: Establecer la etiología.

“Ecbolics”: usar bolos de ergometrina, syntometrina y/o oxitocina.

“Ensure availability of blood”: asegurar la existencia de sangre disponible.

M “Massage”: Masaje uterino.

O “Oxitocin” : uso de oxitocina y otros uterotónicos como son las prostaglandinas.

Manejo quirúrgico:

S “Shift to operating theatre”: trasladar a la paciente a un quirófano.

T “Tissue and Trauma to be excluded and proceed to Tamponade with ballon or uterine packing: descartar que exista algún desgarro que produzca el sangrado y realizar un taponamiento con balón o un compresión uterina.

A “Apply compression sutures”: Aplicar suturas uterinas.

S “Systematic pelvis devascularisation”: llevar a cabo una devascularización sistémica.

I “Interventional radiology”: avisar a los radiólogos intervencionistas para llevar a cabo una embolización.

S “Subtotal or total abdominal hysterectomy”: llevar a cabo una histerectomía total o subtotal.

En el año **2008** se llevo a cabo en el **Hospital St George’s de Londres** un estudio para valorar la utilidad del acrónimo **HAEMOSTASIS** en el manejo de la HPP, introducido en la práctica clínica de dicho centro en el año 2005¹³⁸.

El estudio se realizó de manera retrospectiva sobre un total de 5015 partos atendidos en dicho hospital durante el año 2008.

Del total de partos, 114 (2.3%) habían presentado una HPP primaria con una pérdida hemática mayor de 1500ml, de los cuales solo estaban disponibles los datos en 95 casos (83.3%) los cuales fueron los sujetos del estudio.

Al analizar los datos se observó que más del 90% de las pacientes presentaban algún factor de riesgo de HPP, siendo el más frecuente la realización de una cesárea en la gestación actual (64.2%), seguido de un trabajo de parto prolongando (35.8%).

Y que la causa más frecuente de la HPP fue la atonia uterina (64.2%) dato que se ajustaba a la literatura publicada.

En cuanto al analisis de los tratamientos utilizados, se consiguió la hemostasia en el 27,4% solamente con oxitocina, en el 38.3% de los casos con uterotónicos

adicionales, un 20% tras la sutura de un desgarro, en el 10.5% con un taponamiento uterino mediante balón, 1,1% con suturas de compresión uterina, 1,1% con desvascularización sistémica, y tan solo hubo un caso (1.1%) en el que se precisó una histerectomía total para el cese de la hemorragia, ya que este último caso se trataba de una placenta percreta que invadía vejiga en una paciente con 5 cesáreas anteriores.

No hubo ningún caso de muerte materna y solo el 5.3% de las pacientes requirió ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos.

A la vista de los resultados los autores concluyeron que en la mayoría de los casos el tratamiento médico suele ser efectivo, solo un 33.7% requirió de tratamiento quirúrgico. Y dentro de este destacan la alta tasa de éxito cercana al 90% de las suturas uterinas y del balón de taponamiento intrauterino.

Así mismo ante la necesidad en un solo caso de histerectomía y ningún caso de muerte materna recomiendan establecer el acrónimo HAEMOSTASIS en la prevención y el manejo de la HPP.

1.2 GESTACIÓN GEMELAR:

1.2.1 EPIDEMIOLOGÍA:

En las últimas décadas hemos asistido a un incremento muy marcado de las gestaciones múltiples y en especial de las gestaciones gemelares.

Se estima que en países desarrollados como EEUU las gestaciones múltiples constituyen en la actualidad hasta el **3-4%** de todos los nacimientos sin tener en cuenta las gestaciones gemelares que finalizan con un solo feto vivo o aquellas en las que se realiza reducción selectiva de algún feto¹³⁹. En EE UU se ha reportado un incremento de hasta el 75% de las gestaciones gemelares en las tres últimas décadas pasando de 68,339 partos gemelares en el año 1980 a de 137,217 en el año 2009¹⁴⁰.

Otros países industrializados como: Reino Unido, Australia, Francia, Finlandia o Japón han publicado también incrementos muy marcados en su número de gestaciones gemelares¹³⁹.

En el Hospital de la Paz, España también hemos asistido a un aumento marcado de las gestaciones gemelares, constituyendo en el 2013 el 4% de todos los partos atendidos en nuestro hospital.

Tres son los factores principales, estrechamente relacionados entre ellos, de dicho incremento, por un lado una mayor edad materna al primer parto, un incremento en el uso de la técnica de reproducción asistida (TRA)^{139,141} y por último un mayor control de las gestaciones triples o cuádruples, mediante la transferencia selectiva de un solo embrión o la reducción embrionaria selectiva¹³⁹.

Además dichos factores contribuirán a su vez a aumentar la tasa de complicaciones tanto maternas como fetales (enfermedad hipertensiva del embarazo, prematuridad, rotura prematura de membranas, anemia etc.), ya de por si aumentadas en la gestaciones gemelares con respecto a las gestaciones únicas.

EDAD MATERNA AVANZADA:

Como consecuencia de los cambios socioeconómicos acontecidos en los últimos años en países industrializados como el nuestro, cada vez es mayor el número de mujeres que posponen su primera gestación a edades avanzadas.

El ratio de gestaciones bicoriales biamnióticas espontáneas incrementa a medida que lo hace la edad materna, como consecuencia del incremento de la hormona folículo estimulante (FSH), que produce una mayor estimulación de los ovarios¹⁴².

TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (TRA):

En estrecha relación con el retraso en el deseo de la búsqueda de gestación se encuentra el incremento del uso de las TRA.

Se estima que hasta el 11% de las parejas que buscan una gestación actualmente acuden al uso de los diferentes tratamientos de infertilidad (5,5% de inductores de la ovulación y 5,4 % de las TRA)¹⁴³.

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva ha cifrado hasta en un 67% el incremento en el número de gestaciones gemelares conseguidas mediante TRA entre los años 1998-2004¹⁴⁴.

Y es que se estima que en gestaciones conseguidas mediante clomifeno (inductor de la ovulación) la tasa de gemelaridad oscila entre el 5 y 10%, ascendiendo hasta el 20-40% cuando se recurre al uso de gonadotropinas¹⁴¹.

En conclusión en los países industrializados estamos asistiendo a un incremento muy marcado de las gestaciones gemelares.

1.2.2 COMPLICACIONES DE LA GESTACIÓN GEMELAR Y DEL PARTO:

COMPLICACIONES FETALES-NEONATALES:

Las gestaciones gemelares se clasifican durante la gestación según su corionicidad, ya que será el principal factor determinante en la mayor o menor probabilidad de desarrollo de complicaciones obstétricas.

Dos terceras partes de las gestaciones gemelares son gestaciones dicigóticas, es decir provienen de dos óvulos fecundados por sendos espermatozoides, y dichas gestaciones por definición son gestaciones bicoriales biamnióticas. El otro tercio de las gestaciones gemelares son gestaciones monocigóticas que provienen de un solo óvulo fecundado por un solo espermatozoide, y según el momento de la división compartirán placenta y/o saco amniótico. Cerca del 30% de las gestaciones monocigóticas serán bicoriales y el otro 70% serán monocoriales. Solo un 1% de las gestaciones monocoriales son monoamnióticas¹⁴⁵.

La corionicidad determinará el pronóstico de la gestación. La mortalidad perinatal es 6 veces mayor en las gestaciones gemelares en comparación con las gestaciones únicas¹⁴⁶, pero si tenemos en cuenta la corionicidad observamos que la mortalidad va aumento desde el 9% de las gestaciones bicoriales biamnióticas hasta el 50% de las gestaciones monocoriales monoamnióticas, pasando por el 26% de las gestaciones monocoriales biamnióticas¹⁴⁵.

Entre las complicaciones obstétricas que más frecuentemente nos podemos encontrar en la gestación gemelar tenemos:

- Aborto y muerte fetal ante parto.

- Parto prematuro (ocurre en hasta un 50% de las gestaciones gemelares, y se cifra en un 10-12% el tanto por ciento de partos prematuros debidos a una gestación gemelar)¹⁴⁶.

-Síndrome de transfusión feto-fetal: complica entre un 10-15% de las gestaciones monocoriales¹⁴⁶. Cuya mortalidad perinatal sin tratamiento es del 80-100%, siendo mayor para el gemelo donante; con la nada despreciable cifra de un 15% de secuelas neurológicas persistentes en el gemelo superviviente¹⁴⁵.

- Malformaciones congénitas (1,5 a 3,5 veces superior que en gestaciones únicas)¹⁴⁵.

Esta mayor asociación a complicaciones obstétricas en gestaciones gemelares contribuye a aumentar la tasa de cesárea en estas gestaciones.

COMPLICACIONES MATERNAS:

Debemos de recordar que muchas de las gestaciones gemelares se consiguen en pacientes que se han sometido a algún tipo de TRA, por lo tanto es más probable que dichas pacientes sean de mayor edad o padezcan algún tipo de patología de base que les haya producido infertilidad.

Por tanto si ya la gestación gemelar se asocia a mayores complicaciones maternas como posteriormente se recoge, hemos de pensar que en muchos casos nos encontramos ante pacientes con algún problema de salud de mayor o menor importancia según el caso.

Las gestaciones gemelares se asocian con una mayor riesgo de morbilidad materna tanto durante la gestación como durante el parto, así como en el puerperio.

1.2.2.1.1 MORBILIDAD ANTEPARTO.

-Enfermedad hipertensiva del embarazo:

Los trastornos hipertensivos afectan al 5-50% de las gestaciones gemelares, dato que se duplica en las gestaciones múltiples alcanzando cifras del 10-20%¹⁴⁷.

Y más específicamente se ha cuantificado un incremento de la preeclampsia en gestaciones múltiples con respecto a las gestaciones únicas con

un riesgo relativo (2,73-2,63)¹⁴⁵. Además a estos datos, hemos de añadir que muchas de las gestaciones múltiples se consiguen con el uso de alguna TRA que duplican por 2 el riesgo de desarrollar una preeclampsia con respecto a las gestaciones espontáneas¹⁴⁸.

Las gestaciones gemelares que desarrollan esta enfermedad lo suelen hacer de forma más precoz y con cuadros clínicos más severos^{145,147}. El HELLP, un cuadro grave caracterizado por hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia presenta un RR de 4 en gestaciones múltiples comparado con gestaciones únicas¹⁴⁷.

-Diabetes gestacional:

Cabría esperar que por el aumento de las masas placentaria y por tanto de las hormonas derivadas de la misma, en las gestaciones gemelares existiera un incremento del número de pacientes que desarrollaran diabetes durante la gestación.

Pero sin embargo dicho incremento no ha sido corroborado en todos los estudios. Y aquellos que si que lo hallan, no objetivan un incremento en la necesidad de insulina en estas pacientes en comparación con las gestaciones únicas¹⁴⁷.

-Anemia ferropénica:

En las gestaciones gemelares se produce un incremento del 50-70% del volumen sanguíneo¹⁴⁹, el doble aproximadamente que el acontecido en las gestaciones únicas^{13,14}, sin embargo la masa eritrocitaria aumenta un 25%¹⁴, es decir muy similar al aumento que se produce en las gestaciones únicas. Esto explica que las gestaciones gemelares presenten una anemia dilucional más marcada que las gestaciones únicas¹⁴⁹. Además de una mayor ferropenia (RR 2-4) en comparación con los embarazos únicos¹⁴⁹. Esta mayor predisposición a la anemia ferropénica hace aumentar el número de gestaciones múltiples subsidiarias de transfusión sanguínea en el posparto..

-Metrorragia del tercer trimestre:

Existen más ingresos hospitalarios por metrorragia del tercer trimestre, debido a que es mayor el número de pacientes con placentas previas¹⁵⁰ y desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.

1.2.2.1.2 MORBILIDAD INTRAPARTO.

-Cesárea:

Las gestaciones gemelares se asocian a una mayor tasa de cesáreas que las gestaciones únicas por una mayor tasa de alteraciones del crecimiento fetal, de placentas previas, de partos prematuros, de alteraciones en la estática fetal y de complicaciones maternas como la preeclampsia etc....

Según algunos estudios la **mitad de las gestaciones gemelares terminan mediante una cesárea**, un riesgo 2,5 veces superior al de las gestaciones únicas¹⁵¹.

En los últimos años estamos asistiendo a un incremento marcado en la tasa de cesáreas en las gestaciones gemelares¹⁵². En el Hospital La Paz la prevalencia de cesáreas en gestaciones múltiples se sitúa entre un 65-70%, en los últimos años.

En EEUU se evaluaron 1.702.365 partos gemelares atendidos entre los años 1995-2002 lo que constituía el 3% del total de partos. Y encontraron que la tasa de cesáreas permanecía estable con cifras de 53,4-53,9% entre los años 1995-1997, pero que posteriormente sufría un incremento mantenido hasta cifras del **75%** en el año 2008¹⁵².

Dicho incremento no era posible de explicar por el aumento de las complicaciones obstétricas que requieren un parto mediante cesárea, sino por otras causas consideradas de bajo riesgo obstétrico.

Cuando el primer feto estaba en presentación podálica se paso de tasas del 80% hasta tasas superiores al 90%, pero más llamativo es el **incremento dramático**

del 50% en las presentaciones cefálicas del primer feto pasando del 45,1% al 68,2%.

1.2.2.1.3 MORBILIDAD POSPARTO.

-Fenómenos tromboembólicos:

No solo se encuentran aumentados por el hecho de una mayor dificultad para el retorno venoso debida a una mayor sobre distensión uterina, sino que además conocemos que las pacientes sometidas a una cesárea presentan un mayor riesgo de padecer algún evento tromboembólico¹⁵³, y como anteriormente se recoge la tasa de cesáreas en las gestaciones gemelares duplica a la de las gestaciones únicas.

-Hemorragia posparto:

Muchas son las causas que contribuyen a duplicar incluso cuadruplicar el riesgo de HPP en las gestaciones gemelares como son la mayor tasas de cesáreas, mayor anemia ferropénica, mayor número de placentas previas, mayor riesgo de trastornos hipertensivos, mayor sobre distensión uterina etc....^{17,147}.

1.3 USO DEL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE LA CARBETOCINA EN LA GESTACIÓN GEMELAR:

En la actualidad solo existe un estudio publicado en Mayo del 2013 que tenga como objetivo evaluar la eficacia de la carbetocina frente a la oxitocina en gestaciones gemelares.

Se trata de un trabajo observacional retrospectivo en 51 pacientes, desarrollado en un hospital universitario de tercer nivel de Francia, en el cual se estudia el impacto del cambio de uterónico usado en la prevención de la HPP en la cesáreas en gestaciones múltiples.

Para ello recogen los datos durante los 6 meses anteriores a Febrero del 2010, momento en el cual se cambia el protocolo habitual que consistía en el uso de 10 UI de oxitocina IV tras el parto del segundo gemelo, con los 6 meses posteriores al cambio de protocolo que incluye la posibilidad de uso de carbetocina 100 µgr IV.

Este estudio no halla diferencias significativas ni en el descenso de la Hb posparto, ni en las pérdidas sanguíneas mayores de 1500 ml, ni en la necesidad de transfusión ni de hierro IV, ni el número de pacientes subsidiarias de intervención urgente (embolización o cirugía) o de tratamiento uterotónico de segunda línea (sulprostone: prostaglandina E2), entre los dos grupos de tratamiento.

Si bien, tal y como ya señalan los propios autores se trata de un estudio con limitaciones importantes como son: las diferencias en las características basales (en el grupo de la carbetocina había un mayor porcentaje de nulíparas y en el grupo de la oxitocina el peso medio de los recién nacidos al nacimiento era ligeramente superior) y un bajo poder estadístico al carecer de una buena “n” (24 pacientes en el grupo de la oxitocina y 27 pacientes en el grupo de la carbetocina)¹⁵⁴.

1.4 ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA:

1.4.1 EPIDEMIOLOGÍA ACTUAL DE LA HPP:

Según un estudio observacional prospectivo realizado por el equipo de Anestesia y Reanimación de nuestro hospital entre la Julio del 2005 y Noviembre del 2007¹⁵⁵, la tasa de hemorragia obstétrica grave es baja, 124 gestantes de un total de 21.726 partos analizados. De los cuales la atonía fue la causa principal en el 45,2% de los casos.

La odds ratio para la existencia de una hemorragia obstétrica fue de 2,86 en el caso de la cesárea. Y entre los principales factores de riesgo se identificó la gestación múltiple.

Se produjo una muerte maternal, lo que supone una tasa de mortalidad del 0,8% de las pacientes con una hemorragia obstétrica grave.

1.4.2 EPIDEMIOLOGÍA ACTUAL DE LA GESTACIÓN GEMELAR:

En los últimos años en concordancia con lo publicado, en el Hospital de La Paz ha disminuido el número de partos, pero sin embargo hemos asistido a un significativo incremento de los partos gemelares pasando del 2,81% en el año 2010, hasta el 4% del total de partos atendidos en el año 2013 (Figura 15).

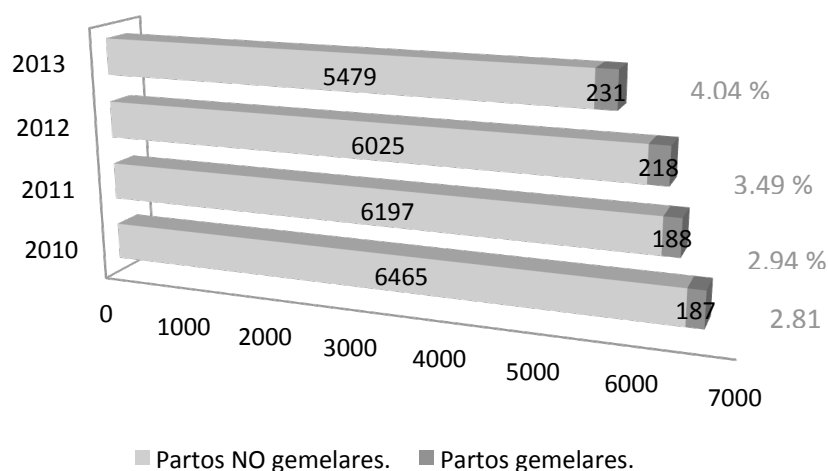


Figura 15: Número de partos atendidos en HULP, y porcentaje de partos gemelares.

1.4.3 USO ACTUAL DE LA CARBETOCINA:

La carbetocina se encuentra actualmente comercializada en 23 países del todo el mundo, con diferentes nombre comerciales (Duratobal[®] , Pabal[®] , Duratocin[®] o Lonactene[®]) en ampollas de 1ml que contienen 100 µgr.

En Europa se encuentra comercializa en 11 países, los primeros países en introducirla fueron Reino Unido en 1997 y Suiza en 1998, posteriormente se introdujo en el resto de países en los años 2006 y 2007.

EEUU no dispone de carbetocina actualmente para el uso hospitalario, pero si Canadá, el cual lidera la investigación de la carbetocina tal y como demuestra el hecho de que uno de los mayores estudios realizados hasta la fecha sea un ensayo clínico randomizado y doble ciego realizado de forma multicéntrica en 7 hospitales de Canada¹¹³.

Como resultado de dichas investigaciones la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos Canadienses (SOGC) en su guía clínica para el manejo activo de la tercera fase del parto publicada en el año 2009⁶, recoge las siguientes recomendaciones:

- *“Se administrará carbetocina 100µgr en bolo IV durante más de 1 minuto, en lugar de la infusión continua de oxitocina, en las cesáreas electivas para la prevención de la HPP y para reducir la necesidad de uterotónicos adicionales”.*

- *“Para las mujeres con un parto vaginal que presenten al menos un factor de riesgo para la HPP, carbetocina 100µgr IM disminuye la necesidad de masaje uterino para prevenir la HPP cuando se compara con la infusión continua de oxitocina”.*

1.4.4 USO DE LA OXITOCINA Y DE LA CARBETOCINA SEGÚN LAS DIFERENTES GUÍAS CLÍNICAS:



Guía clínica para el manejo de la Hemorragia Puerperal. Octubre del 2006
NO LO MENCIONAN.



La carbetocina parece al menos tan efectiva como la oxitocina para la prevención de HPP tanto tras parto vaginal como tras cesárea. No ampliamente recomendada por falta de más estudios y por su precio.



Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in **low resource** settings, 2012

- Prevención: no lo mencionan.
- Tratamiento: tanto IM como IV.



CESÁREA: Carbetocina (100µgr IV bolo en 1 min) DEBE ser usado en lugar de la oxitocina, disminuye la necesidad de uterotónicos adicionales.

VAGINAL: En presencia de al menos un factor de riesgo, Carbetocina **IM** disminuye la necesidad de masaje uterino.



PRCOTOCOLO Fármacos uterotónicos (Abril 2012): "Actualmente está indicado en la prevención tras CESÁREA. No aprobada la indicación para su uso tras el parto vaginal aunque dos ensayos clínicos y uno retrospectivo señalan que una ampolla IM de carbetocina es mejor que la infusión continua de oxitocina en parto vaginal con factores de riesgo de atonia posparto y al menos tan eficaz como la inyección de IM de sintometrina"

COSTE por paciente es ligeramente inferior con **CARBETOCINA**.

Tabla 22: Uso de la carbetocina según las diferentes guías clínicas^{4,5,6,44,55}.

2 HIPÓTESIS

Tal y como se expuso anteriormente la HPP continua siendo la primera causa de mortalidad materna a nivel mundial¹. Con una morbilidad secundaria nada despreciable, como son: la histerectomía obstétrica, los eventos tromboembólicos, el síndrome de Sheehan, la necesidad de transfusión sanguínea, el ingreso en UCI, la sepsis...

Es por ello que la prevención de la HPP constituye una prioridad actual para la todas las sociedades científicas.

Sabemos que el manejo activo de la tercera fase del parto reduce las pérdidas sanguíneas y la incidencia de HPP⁴⁵⁻⁴⁷. Y dentro del mismo conocemos que el uso de los uterotónicos puede llevar a reducir hasta en un 60% las HPP por atonía^{5,18}, la más prevalente de todas las causas de HPP^{11,17,18}.

En los últimos años estamos asistiendo a un incremento en la tasa de cesáreas, así como de las gestaciones gemelares, dos claros factores de riesgo para presentar una HPP^{5,17,40}.

Partiendo del claro consenso que existe entre toda la comunidad científica en la importancia de un buen manejo del tratamiento uterotónico en la prevención de la HPP⁴⁵⁻⁴⁷, de los conocimientos adquiridos en los últimos años en cuanto a la farmacodinamia y farmacocinética de la carbetocina y su reducción en la necesidad de tratamiento uterotónicos adicionales en cesáreas en gestaciones únicas tanto de alto como de bajo riesgo^{113-115,118,119}.

Planteamos la hipótesis de que el uso de la carbetocina, un análogo de la oxitocina con similar perfil en seguridad¹⁵⁶⁻¹⁵⁸, pero con una vida media de 4 a 10 veces superior a la de la oxitocina^{103,104}, en la prevención de la HPP post cesáreas en gestaciones gemelares puede:

- 1) Reducir el sangrado intraoperatorio.

- 2) Reducir la necesidad de tratamientos uterotónicos adicionales (Methergín® y/o misoprostol).
- 3) Mediante un efecto uterotónico más mantenido, reducir las pérdidas sanguíneas y con ello la caída de la hemoglobina y /o hematocrito.
- 4) En estrecha relación con una disminución de los parámetros hematológicos, reducir la necesidad de tratamientos para la anemia (ferroterapia IV y/o transfusión de sangre).
- 5) Ser un fármaco más eficaz en este grupo de pacientes que presenta al menos dos factores de riesgo al reducir la necesidad de tratamientos adicionales, entendiendo como tales la necesidad de tratamientos para la anemia o el uso de tratamientos uterotónicos adicionales.

3 MATERIAL Y MÉTODO

3.1 PACIENTES Y ÁMBITO DE ESTUDIO:

Se pretende responder a la hipótesis marcada mediante la realización de un estudio de casos y controles, en el que se pretende analizar el riesgo de hemorragia posparto y la necesidad de tratamientos uterotónicos y para la anemia, en dos grupos que recibieron diferentes tratamientos uterotónicos:

-Un grupo de tratamiento recibió **oxitocina**. En nuestro centro se administró según protocolo 20 UI de oxitocina tras el alumbramiento. Este grupo de tratamiento estaba constituido por un total de **86 pacientes**.

-El otro grupo de tratamiento recibió **carbetocina** un análogo de la oxitocina aprobado en España desde octubre del 2007 y empleado en nuestro hospital desde agosto del 2008. A dosis de 100 µgr IV tras el alumbramiento. Este grupo de tratamiento estaba constituido por un total de **80 pacientes**.

El estudio se ha realizado en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital **Universitario de la Paz de Madrid** entre los años 2010 y 2013.

3.2 TIEMPO DE RECOGIDA:

Las pacientes fueron reclutadas entre **Enero del 2010 y Diciembre del 2013**. La distribución por años se ilustra en la siguiente figura (Figura 16):

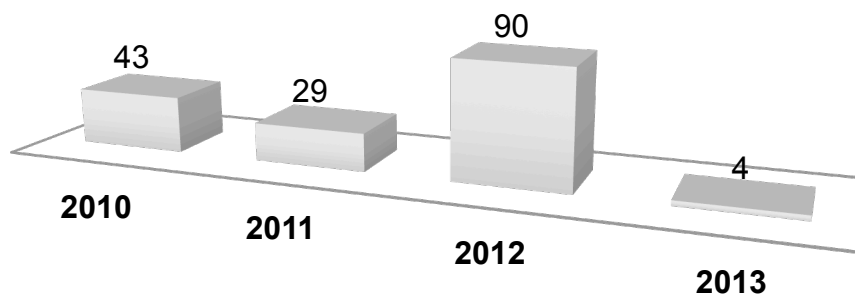


Figura 16: Distribución por años de las recogida de pacientes.

3.3 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA:

La edad de las gestantes incluidas en nuestro estudio se encontraba comprendida entre los 18 y los 54 años con una media de **35 años**.

El uso de uno u otro fármaco se realizó de manera aleatoria.

Nuestro centro es un hospital Universitario con formación de médicos vía MIR. La mayoría de las cesárea son realizadas por un médico residente que se encuentra en su segundo, tercero o cuarto año de formación, acompañado en todos los casos por un segundo cirujano, facultativo especialista adjunto en ginecología y obstetricia.

Tras la cesárea todas las pacientes son trasladadas al área de reanimación (REA) a cargo de los mismos anestesistas que atienden a la paciente durante la cesárea.

A su llegada a la reanimación a todas las pacientes se les extrae por protocolo una analítica que consta de hemograma y coagulación. Los datos de dicha analítica son los que constan en el informe de alta de la REA, a no ser que durante su estancia en la misma hayan presentado nuevos episodios de sangrado que hayan precisado nuevos tratamientos uterotónicos o para la anemia.

De dicha analítica tras la cesárea se extraen los valores de Hb y Hto post cesárea recogidos en nuestro estudio.

Para la obtención de los niveles de Hb y Hto previos a la cesárea, se recurrió a la analítica que se extrae a todas las pacientes por protocolo a su ingreso en el hospital.

Durante el periodo de estudio las pacientes que iban a ser sometidas a una cesárea ingresaban vía urgencias el día anterior, momento en el cual se les extraía la analítica preoperatoria.

3.4 PROTOCOLO DE ANALGESIA:

3.4.1 CESÁREAS PROGRAMADAS:

A todas las pacientes se canaliza en quirófano una vía venosa periférica calibre 16G y comienza a infundirse solución cristaloide (Ringer Lactato o Suero Salino Fisiológico).

Posteriormente se procede a la realización de la técnica anestésica:

- Anestesia General: inducción de secuencia rápida con intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica. Inducción con propofol y relajación muscular con rocuronio. Hipnosis durante el procedimiento con Sevoflurano y analgesia tras extracción fetal con fentanilo. Reversión bloqueo neuromuscular en caso de precisarse con Sugammadex.
- Anestesia Regional: lo habitual en nuestro hospital es realizar técnica combinada epidural y raquídea, aguja Touhy 16G para epidural dejando catéter y aguja espinal 25G Whitacre para anestesia intradural. Nivel de la punción espacio intervertebral L3-L4 o en su defecto L2-L3. El anestésico utilizado intradural es bupivacaína hiperbara 0.5%. El catéter epidural no se suele usar en cesáreas programadas.

3.4.2 CESÁREAS URGENTES:

Si es cesárea urgente con anestesia general se le administra vía oral Citrato Sódico 0.3 M 30 ml antes de pasar a cesárea junto con ranitidina 50 mg IV y metoclopramida 10 mg IV con el fin de evitar aspiración gástrica o en caso de que exista aspiración, que el pH gástrico sea lo menos deletéreo posible para los pulmones.

En caso de cesárea urgente con catéter epidural colocado previamente en dilatación se pone refuerzo en bolo con ropivacaína. Tras la anestesia la paciente se coloca en decúbito lateral izquierdo y Trendelenburg para tratar de reducir la compresión de la vena cava inferior y facilitar el retorno venoso.

Si la cesárea urgente permite técnica regional se realiza únicamente anestesia intradural con bupivacaína hiperbara 0.5%.

Todas las pacientes con anestesia regional durante la cesárea reciben oxigenoterapia con ventimask (mascarilla de ventilación con efecto venturi) FiO₂ 0.5 a 10 lpm. Medición de la tensión arterial cada 5 minutos, y monitorización continua de electrocardiograma (ECG) y saturación de oxígeno (Satur O₂).

Para compensar las hipotensiones producidas por el bloqueo neuroaxial se utiliza fenilefrina en perfusión continua a dosis titulada en función de respuesta.

La cefazolina 2 gramos IV que se usa como profilaxis intraoperatoria de infección se pasa tras la canalización de la vía periférica.

3.5 CARACTERÍSTICAS Y DOSIS DE LOS FARMACOS EMPLEADOS:

3.5.1 FÁRMACOS A ESTUDIO:

-Oxitocina: es el fármaco más ampliamente usado en la prevención de la HPP por atonía tras cesárea. El protocolo existente en el momento del estudio recogía la administración, tras el alumbramiento, de 20 UI de oxitocina (2 ampollas de 10UI/ml) en Ringer Lactato 500 ml a pasar a caída libre (habitualmente tarda en pasar 10-15 minutos). En algunos casos si tras dicha dosis el obstetra consideraba que el tono uterino no era el adecuado, se administraban del mismo modo entre 10-20 UI más de oxitocina o se mantenía durante su primera hora en REA un suero con 20 UI más de oxitocina.

La oxitocina administrada en nuestro centro (Syntocinon®) pertenece a Sigma-Tau industria (Figura 17). Cada caja esta formada por 5 ampollas. Cada ampolla de 1 ml contiene: oxitocina sintética 10 UI, etanol 0,5%, acetato sódico trihidrato, clorobutamol, ácido acético glacial y agua para inyectable.

La ampollas deben conservarse protegidas de la luz y a una temperatura entre los 2 y los 8 grados centígrados.

Precio caja de 1 ampollas: P.V.L (Precio industrial máximo o precio de venta del laboratorio): 0,5 euros y P.V.P.I.V.A (Precio de venta publico): 0,78 euros.

Precio caja de 50 ampollas: P.V.L: 20,75 euros y P.V.P.I.V.A: 25,24 euros.



Figura 17: Syntocinon®.

-Carbetocina: se administraban 100 μ gr IV en bolo tras el alumbramiento. Si tras la carbetocina no se conseguía el tono uterino adecuada se pasaba a la administración de misoprostol o Methergín®, en ningún caso se ponía oxitocina.

La carbetocina se encuentra comercializada en España por la farmacéutica Ferring, bajo el nombre de Duratobal® (Figura 18). Cada caja contiene 5 ampollas, que contienen Carbetocina 100 μ gr, que según el prospecto presenta una actividad oxitócica aproximada de 50 UI y una actividad de vasopresina de 0.025 UI), además contiene cloruro sódico, ácido acético glacial y agua para inyección.

Al igual que la oxitocina ha de conservarse en un lugar protegido de la luz y a una temperatura entre los 2 y los 8 grados centígrados.

Precio caja de 5 ampollas: P.V.L: 150 euros (30 euros/ampolla), P.V.P.I.V.A: 203,75 (40,75 euros/ampolla)



Figura 18: Duratobal®.

3.5.2 UTEROTÓNICOS ADICIONALES:

Se procedía al uso de los mismos si tras el uso de los uterotónicos anteriores no se conseguía un tono uterino adecuado.

- **Metilergometrina maleato (Methergín®)**: administración IV de una ampolla de 0,2 ml en 50 ml o 500 ml dependiendo del grado de severidad de la hemorragia por atonía.

Contraindicado en pacientes con: hipertensión grave, preeclampsia, eclampsia, enfermedad vascular oclusiva, septicemia.

- **Misoprostol (Cytotec®):** administración intrarectal, en la mayoría de las ocasiones diluidas en agua, de 3 o 4 comprimidos de misoprostol 200µgr.

3.6 MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS:

Para la obtención de los datos recogidos, se recurrió a los diferentes documentos que conforman la historia clínica de cada paciente.

La cantidad de sangre pérdida durante la cesárea, el tratamiento utilizado, así como la necesidad de uterotónicos adicionales o el uso de derivados hematológicos durante la intervención se recogieron de la hoja de anestesia (Anexo 1).

El tiempo quirúrgico se obtuvo de la hoja de enfermería en la que se recoge la hora de inicio de la intervención desde la incisión en piel con bisturí hasta la finalización de la misma con la colocación de las grapas (Anexo 2).

Los datos obstétricos y neonatales se recogieron de la historia obstétrica de la paciente y del partograma. En los primeros años del estudio estos datos estaban en formato papel, pero posteriormente contamos con un programa informático en los que se todos los datos referentes a la gestación desde la primera consulta hasta el puerperio eran introducidos en dicho programa.

Se procedió a la revisión de los protocolos quirúrgicos de la cesárea para obtener información en lo referente al polihidramnios, a la existencia de abruptio, de dehiscencia de la cicatriz, de desprendimiento placentario así como de posibles tratamientos uterotónicos adicionales que se hubiesen requerido durante la intervención.

3.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN:

3.7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Gestaciones gemelares
- Cesáreas electivas o no, realizadas en gestaciones gemelares por encima de la semana 24.
- Histerotomía segmentaria transversa.
- Uso de anestesia regional y/o general.
- Ausencia de contraindicaciones maternas para el uso de la carbetocina (trastornos cardiovasculares graves, eclampsia, insuficiencia hepática o renal y/o eclampsia).
- ASA 1

3.7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Menores de edad.
- Gestaciones inferiores a 24 semanas.
- Tratamiento con hemoderivados previos a la finalización de la gestación.
- Malformaciones fetales severas (cardiopatías, tumores fetales...)
- Realización de una fetoscopia durante la transcurso de la gestación.
- Síndrome de HELLP o Eclampsia.
- Incisión transversa del istmo uterino con ampliación en T invertida.
- Existencia de contraindicaciones maternas para el uso de la carbetocina. Si bien en la ficha técnica de la carbetocina aparecía en los inicios, la preeclampsia como contraindicación relativa, debido a la publicación de estudios que recogen un perfil similar al de la oxitocina en cuanto a cambios hemodinámicos¹⁵⁶⁻¹⁵⁸, y la publicación en el 2011 de un estudio realizado en pacientes con preeclampsia severa, en el que no hallan diferencias en el perfil de seguridad¹⁵⁹. Nosotros no excluimos de nuestro estudio a las pacientes con preeclampsia, y el uso de uno u otro fármaco uterotónico fue aleatorio.

3.8 VARIABLES ESTUDIADAS:

3.8.1 CARACTERÍSTICAS BASALES Y OBSTÉTRICAS DE LAS PACIENTES:

- Edad materna.
- Paridad.
- Gestación espontánea o secundaria al uso de técnicas de reproducción asistida.
- Corionicidad.
- Tipo de cesárea (programada/intraparto/urgente).

3.8.2 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS NEONATOS:

- Semanas de gestación.
- Peso de los recién nacidos.
- Presentación del primer gemelo.
- Sexo de los recién nacidos.

3.8.3 VARIABLES QUE AUMENTAN EL RIESGO DE HPP:

- Cicatriz uterina previa (cesárea anterior/ miomectomía).
- Patología placentaria (acretismo, DDPNI, placenta previa o polihidramnios).
- Tratamiento anteparto con fármacos antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

3.8.4 VARIABLES RELATIVAS A LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO:

- Sangrado intraoperatorio: estimado por parte del anestesista a partir de la cantidad de sangre recolectada en el aspirador y el número de compresas usadas durante la intervención
- Tiempo quirúrgico: desde la incisión en piel hasta la colocación de las grapas.
- Caída de la hemoglobina (diferencia entre la Hb pre cesárea y la Hb post cesárea).
- Caída del hematocrito (diferencia entre el Hto pre cesárea y el Hto post cesárea).
- Uso de Methergín®.
- Uso de misoprostol.
- Necesidad de transfusión sanguínea.
- Necesidad de ferroterapia IV.

3.8.5 VARIABLES RELATIVAS A LOS RESULTADOS NEONATALES:

Apgar del primer gemelo al minuto y a los cinco minutos de vida (Tabla 23)

Apgar del segundo gemelo al minuto y a los cinco minutos de vida (Tabla 23).

Parámetros / Puntuación	0 puntos	1 punto	2 puntos
Frecuencia cardíaca	ausente	< 100 lat / min	> 100 lat / min
Frecuencia respiratoria	apnea	irregular, lenta	regular, eficiente
Coloración	cianosis general	cianosis distal	sonrosado
Respuesta a sonda	ausente	mueca	tos, estornudo
Tono muscular	hipotonía	alguna flexión	movimientos activos

Tabla 23: Test de Apgar.

3.9 MÉTODO ESTADÍSTICO:

El análisis estadístico se ha realizado usando el software SPSS versión 19 para Windows. Las variables cualitativas se muestran como número y porcentaje. Se estudia la distribución de las variables cuantitativas mediante el estudio del histograma y el test de Kolmogorov Smirnov. En caso de distribución normal se muestran como medias y desviación estándar, y en caso contrario como mediana y rango intercuartílico. Los grupos se comparan utilizando el test de la chi cuadrado y el test exacto de Fisher cuando algunos de los resultados son menores de 5 para variables cualitativas. En caso de variables cuantitativas para las comparaciones se han utilizado el test de la t-Student para variables de distribución normal y del la U de Mann Whitney para las de distribución no paramétrica. Para el estudio de los factores predictivos de hemorragia post cesárea se ha utilizado un modelo de regresión logística. El nivel de significación estadística previamente establecido ha sido del 95% ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS BÁSALES Y OBSTÉTRICAS DE LAS PACIENTES:

Tanto el grupo 1 constituido por 86 pacientes que recibieron oxitocina como uterotónico, como el grupo 2 constituido por 80 pacientes que recibieron carbetocina presentaban características basales similares en lo referente a la edad, paridad, corionicidad, cicatriz uterina previa, tipo de cesárea y gestación espontánea o conseguida mediante TRA. Por tanto ambos grupos eran muy homogéneos. Tal y como se muestra en la Tabla 24:

CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS	OXITOCINA	CARBETOCINA	P
Edad materna (años) (media, DS)	35,45 ± 5,84	35,15 ± 5,56	0.73
Paridad (Primíparas/Múltiparas)	65 / 21	61 / 19	0.91
Técnica de reproducción asistida (NO / SI)	38 / 46	33 / 44	0.88
Corionicidad (bi-bi/mono-bi/mono-mono)	63 / 19 / 4	63 / 15 / 1	0.37
Cicatriz uterina previa (n, %)	12 (14%)	13 (16,3%)	0.67
Tipo de Cesárea (Electiva/No electiva) (n,%)	40(46,5%)/46(53,5%)	44(55%)/36(45%)	0.27

Tabla 24: Características basales.

4.1.1 EDAD:

La edad de las pacientes incluidas en el grupo de la oxitocina se encontraba comprendida desde los 18 y los 54 años con una media de 35,45 años (Desviación típica o estándar (DS) 5,84) mientras que en el grupo de la carbetocina la edad media oscilaba entre los 18 y los 47 años con una media de edad 35,15 años (DS 5,56). Por lo tanto no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de las pacientes incluidas en cada grupo de estudio (Tabla 25).

p = 0.73

Tratamiento		N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Edad	OXITOCINA	86	35,45	5,844	,630
	CARBETOCINA	80	35,15	5,565	,622

Tabla 25: Edad.

4.1.2 PARIDAD:

Tal y como se muestra en el siguiente gráfico (Figura 19), en nuestra muestra existe una preponderancia de mujeres nulíparas (126/166), frente a las multíparas que solo constituyen el 24% de la muestra (40/166).

Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la paridad entre los dos grupos de tratamientos, ya que en ambos la población primípara sigue constituyendo la mayor parte de la muestra siendo del 76% en el grupo de la carbetocina (61/80) y del 75,5% en el grupo de la oxitocina (65/86).

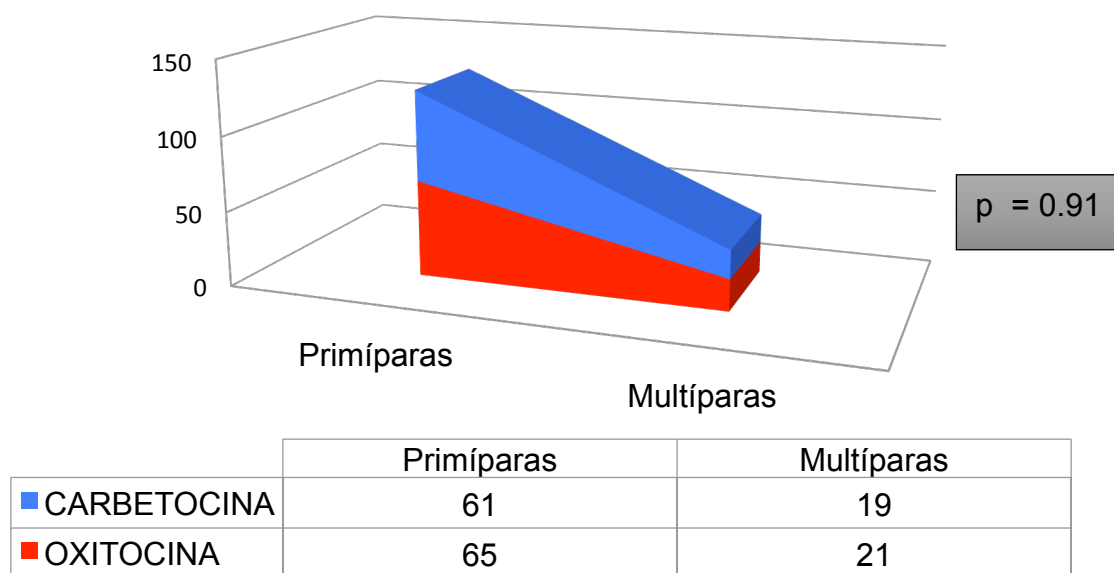


Figura 19: Paridad.

4.1.3 TIPO DE GESTACIÓN :

Se registró si la gestación era espontánea (ESP) o secundaria a alguna técnica de reproducción asistida (TRA). Distinguiendo dentro de este último grupo si bien se había llevado a cabo una inseminación artificial (IA) o una fecundación in vitro (FIV) (Tabla 26).

Del total de 86 pacientes que conformaban el grupo que había recibido oxitocina, 46 gestaciones habían sido secundarias a alguna TRA (54,8%), de las cuales sólo en dos casos se había realizado una IA (2,4%), siendo el resto, un total de 44 (52,4%), secundarias a una FIV.

Del grupo de pacientes que recibieron como uterotónico carbetocina, un 57,1 % de las pacientes habían conseguido gestación mediante TRA, de las cuáles en 41 (53,2%) casos mediante FIV y solo 3 (3,9%) mediante IAC.

En 5 casos se desconoce si la gestación se consiguió de manera espontánea o secundariamente a una TRA, 2 casos de los cuales recibieron oxitocina y 3 carbetocina.

			TRATAMIENTO		Total
			OXITOCINA	CARBETOCINA	
TIPO	ESP	Recuento	38	33	71
		% de TIPO	53,5%	46,5%	100,0%
		% de Tratamiento	45,2%	42,9%	44,1%
	FIV	Recuento	44	41	85
		% de TIPO	51,8%	48,2%	100,0%
		% de Tratamiento	52,4%	53,2%	52,8%
	IA	Recuento	2	3	5
		% de TIPO	40,0%	60,0%	100,0%
		% de Tratamiento	2,4%	3,9%	3,1%
Total		Recuento	84	77	161
		% de TIPO	52,2%	47,8%	100,0%
		% de Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

p = 0.83

Tabla 26: Tipo de gestación

4.1.4 CORIONICIDAD:

En ambos grupos de estudio, tanto en el de la carbetocina como en el de la oxitocina, existían 63 casos de gestaciones **bicoriales biamnióticas**, lo que constituía un 73,3% del total de pacientes que recibieron oxitocina y un 79,7% del total que recibieron carbetocina.

Existían 34 gestaciones **monocoriales biamnióticas**, 17 casos en el grupo de la oxitocina y 15 casos en el grupo de la carbetocina, lo que suponía un 22,1% y un 19% del total de cada grupo de tratamiento respectivamente.

Y del total de nuestra muestra solo 5 casos eran gestaciones **monocoriales monoamnióticas** de las cuales 4 recibieron oxitocina y solo una recibió carbetocina.

Señalar que uno de los casos que recibió carbetocina se desconoce la corionicidad de la gestación.

El estudio de los datos anteriores mostraba una $p = 0.37$, por lo tanto podemos decir que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas (Figura 20).

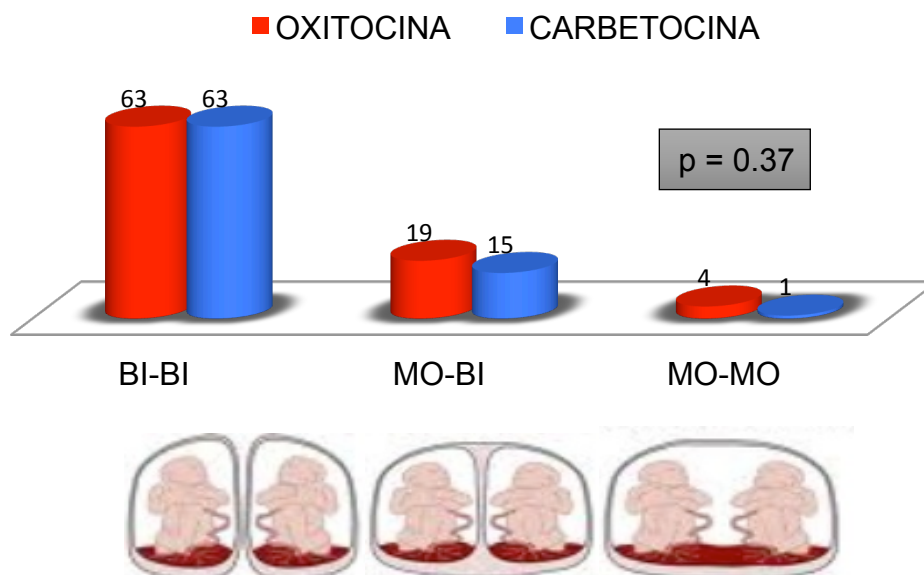


Figura 20: Corionicidad.

4.1.5 FACTORES DE RIESGO OBSTÉTRICOS:

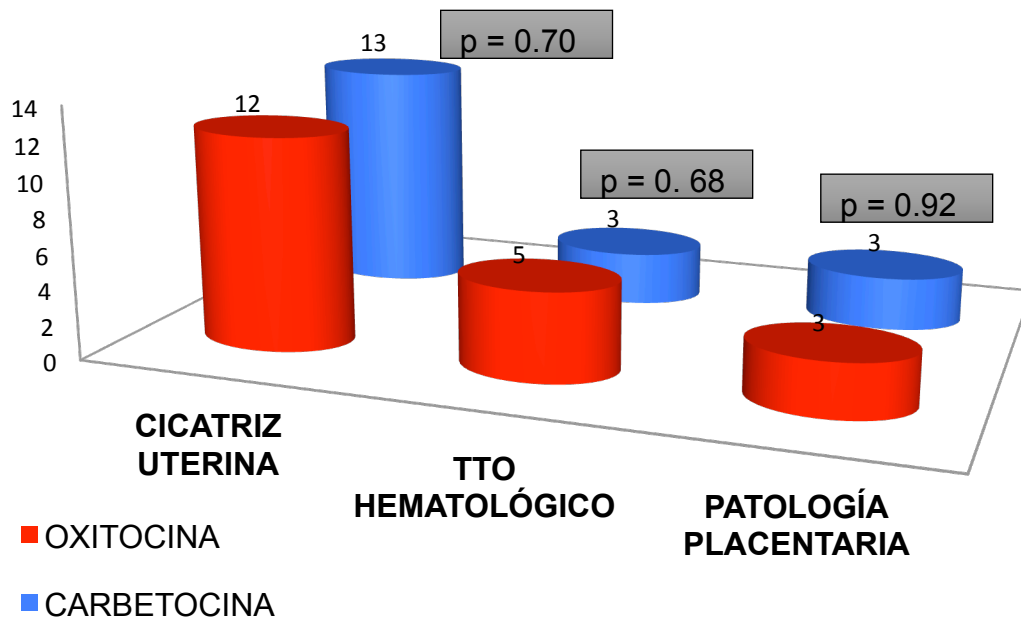


Figura 21: Factores de riesgo obstétrico.

Cicatriz uterina previa:

Del total de 166 pacientes que conforman la población de estudio, 24 pacientes presentaban un cicatriz uterina, lo que significa el 14,4% de la muestra. De las cuales 11 recibieron oxitocina conformando el 12,7% de las 86 pacientes que recibieron dicho uterotónico, y 13 recibieron carbetocina lo que suponía un 16,3% del total de pacientes que recibieron dicho fármaco. Por tanto no se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento ($p = 0.67$).

De las 24 pacientes que presentaban cicatriz uterina, 19 presentaban una histerectomía segmentaria transversa debido a una cesárea anterior. Y en dos de los 19 casos se trataban de pacientes con cesáreas iterativas, un paciente con 2 cesáreas anteriores y otra con 3 cesáreas anteriores. Ambas pacientes recibieron carbetocina como tratamiento uterotónico preventivo de HPP.

Las otras 5 pacientes que presentaban cicatriz uterina no secundaria a una cesárea anterior se trataban de pacientes intervenidas de miomas. Tal y como se expone a continuación.

- Grupo de la Oxitocina:

- **Caso 31:** 31 años, 2 miomectomías previas sin apertura de cavidad, bicorial biamniótica, FIV, cesárea urgente en la semana 34+4, recibió 20 UI de oxitocina, tratamiento con Enoxaparina 40 mgr 20 horas antes, sangrado 600 ml y tiempo quirúrgico de 35 min.

- **Caso 83:** 40 años , 2 miomectomías por laparotomía media, bicorial biamniótica, FIV, cesárea programada en semana 33 por gemelos discordantes y LA disminuido en uno de los gemelos, recibió 20 UI de oxitocina, sangrado de 1000 ml, tiempo quirúrgico de 35 min.

- Grupo de la Carbetocina:

- **Caso 27:** 41 años , miomectomía sin apertura de cavidad, bicorial biamniótica, cesárea programada en semana 36+6, fue necesario tratamiento adicional con misoprostol 600 µgr, sangrado 700 ml y 40 min de tiempo quirúrgico.

- **Caso 29:** 35 años, miomectomía por histeroscopia, bicorial biamniótica, FIV, cesárea urgente en la semana 37+2, sangrado de 2000 ml pero no requirió tratamiento uterotónico adicional ni transfusiones sanguíneas, tiempo quirúrgico de 40 min.

- **Caso 40:** 40 años , miomectomía múltiple con apertura de cavidad, bicorial biamniótica, FIV, cesárea programada en la semana 36+1, sangrado 500 ml y tiempo quirúrgico de 40 min.

Tratamiento anticoagulante durante la gestación:

Del total de 166 pacientes sólo habían recibido tratamiento anteparto con algún tipo de anticoagulante 8 pacientes (4,8%).

- Grupo de la Oxitocina:

- **Caso 3:** 38 años, gestación espontánea bicorial biamniótica, cesárea programada en la semana 37+4 por presentación podálica del primer gemelo, recibió 20 UI de oxitocina, en tratamiento con aspirina y Bemiparina 3500 UI por antecedentes de ictus múltiples que fue retirada 36 horas antes de la intervención, sangrado 900 ml y 45 min de tiempo quirúrgico.

- **Caso 31:** 31 años, 2 miomectomías previas sin apertura de cavidad, bicorial biamniótica, FIV, cesárea urgente en la semana 34+4, recibió 20 UI de oxitocina, tratamiento con Enoxaparina 40 mgr 20 horas antes, sangrado 600 ml y tiempo quirúrgico de 35 min.

- **Caso 46:** 39 años, bicorial biamniótica, cesárea programada en la semana 38+4, oxitocina 20 UI, en tratamiento con Enoxaparina 50 mgr por Factor V de Leiden, que se retiró 24 horas antes, sangrado 600 ml y 45 min de intervención.

- **Caso 47:** 39 años, gestación gemelar bicorial biamniótica, FIV, cesárea urgente en la semana 34, recibió 20 UI, en tratamiento con Bemiparina 5000 UI hasta 24 horas antes, sangrado de 400 ml y tiempo quirúrgico de 35 min.

- **Caso 136:** 39 años, bicorial biamniótica, cesárea programada en la semana 37, recibió 30 UI de oxitocina, en tratamiento con Bemiparina 3500 UI hasta 14 horas antes por mutación en doble heterocigosidad (MTHFR y Factor V de Leiden), sangrado de 700 cc y tiempo quirúrgico de 35 min.

- Grupo de la Carbetocina:

- **Caso 10:** 41 años, bicorial biamniótica, cesárea programada en semana 37+5, FIV, en tratamiento con aspirina y Bemiparina 3500 UI hasta 10 días antes por Factor V de Leiden y artritis migratoria, sangrado 700 ml y 65 min de intervención.

- **Caso 140:** 43 años, bicorial biamniótica, FIV, cesárea urgente en la semana 36+2 en paciente con tres cesáreas anteriores, última dosis de Bemiparina 3500

UI 12 horas antes de la cesárea, sangrado de 500 ml y tiempo de intervención 30 minutos.

- **Caso 155:** 44 años, bicorial biamniótica, FIV (ovodonación), cesárea urgente en la semana 32+1 por presentación podálica del primer gemelo y trabajo de parto, tratamiento con Enoxaparina de 40 mgr hasta 22 horas antes, sangrado de 600 ml, tiempo quirúrgico de 30 min.

En todos los casos había transcurrido el tiempo suficiente entre la última dosis de la heparina y la cesárea para que dichas pacientes no presentaran un mayor riesgo de sangrado.

En ninguno de los casos las pacientes precisaron de tratamiento uterotónico adicional con misoprostol o metilergometrina, ni fue necesario el uso de feroterapia IV o de transfusión sanguínea alguna.

Patología placentaria:

6 pacientes sobre el total de las 166 que conformaban la muestra de estudio presentaban algún tipo de patología placentaria que predispone a una atonía uterina o HPP, entendiendo como patología placentaria: acretismo placentario, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI) o polihidramnios severo.

- Grupo de la Oxitocina:

- **Caso 65:** Primípara de 43 años, gestación monocorial monoamniótica conseguida mediante FIV (ovodonación) por el antecedente de ooforectomía bilateral laparoscópica por endometriosis, cesárea programada en la semana 38+4 por presentación transversa del primer gemelo. No cicatrices uterinas previas. Preciso de legrado intraoperatorio por la presencia de un **acretismo parcial**, sangrado de 1200 ml, precisó de **40 UI** de oxitocina (20 UI adicionales a las establecidas por protocolo), transfusión de 2 concentrados de hematíes (CH), un pool de plaquetas y 2 gr de fibrinógeno. Tiempo de intervención 95 min.

- **Caso 96:** Primípara 35 años, gestación monocorial monoamniótica, cesárea urgente en la semana 35 por riesgo de pérdida de bienestar fetal y metrorragia. **20 UI** de oxitocina. **Abruptio** de aproximadamente el 25% de la placenta, sangrado intraoperatorio de 400 cc, no precisó de tratamiento uterotónico adicional ni de transfusiones de derivados sanguíneos.

- **Caso 127:** Primípara de 39 años, gestación gemelar bicorial biamniótica de 37 semanas, cesárea por bolsa rota y cérvix desfavorable. Aunque no presentaba cicatriz uterina alguna, si presentaba cierto grado de **acretismo placentario**. Se administraron además de las **20 UI** de oxitocina establecidas por protocolo, **1 ampolla de Methergín® y 400 µgr de misoprostol**. Durante la intervención la paciente perdió 2 litros de sangre y fue intervenida durante 58 minutos. Requirió **transfusión** de 2 concentrados de hematíes y de 4 gramos de fibrinógeno

- **Grupo de la Carbetocina:**

- **Caso 66:** Primípara de 30 años, gestación bicorial biamniótica, cesárea programada en la semana 38 por presentación podálica del primer gemelo. No presentaba cirugías uterinas pero sí un **acretismo parcial**. Recibió 100µgr de carbetocina. Sangrado intraoperatorio fue de 1000 ml y el tiempo quirúrgico de 55 min. No fue necesario el uso de uterotónicos adicionales ni la realización de transfusiones.

- **Caso 135:** Primípara de 45 años, gestación bicorial biamniótica, cesárea urgente en la semana 25+6 por RPM. No antecedentes de cirugía uterina previa, **polihidramnios severo del segundo gemelo**. Pérdida hemática de 500 ml y tiempo quirúrgico de 53 minutos. No precisó de tratamiento uterotónico adicional ni de transfusiones de derivados sanguíneos.

- **Caso 153:** Primípara de 37 años, gestación bicorial biamniótica, cesárea urgente en la semana 26 por trabajo de parto, bolsa rota y **placenta previa**. Recibió 100µgr de carbetocina. Sangrado de 600 ml y tiempo quirúrgico de 50 minutos.

Está paciente es la única que recibió del total de 166 paciente que recibió una transfusión sanguínea de 2 concentrados de hemáties y un gramo de Ferrinject® IV, además de una ampolla de Amchafibrin® (ácido tranexámico).

			PATOLOGÍA PLACENTARIA		Total
			OXITOCINA	CARBETOCINA	0
TTO ANEMIA	NO	Recuento	146	3	149
		% de TTO ANEMIA	98,0%	2,0%	100,0%
		% de PATOL PLAC	91,3%	50,0%	89,8%
	SI	Recuento	14	3	17
		% de TTOANEMIA	82,4%	17,6%	100,0%
		% de PATOL PLAC	8,8%	50,0%	10,2%
Total	Recuento		160	6	166
	% de TTOANEMIA		96,4%	3,6%	100,0%
	% de PATOL PLAC		100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 27: Patología placentaria y necesidad de tratamiento para la anemia.

$$p = 0.01$$

$$OR = 10.42 (1.92 - 56.61).$$

A la vista de los resultados anteriores estudiamos la relación existente entre el antecedente patología placentaria y la necesidad de tratamiento para la anemia y de los 6 casos de pacientes con patología placentaria, 3 (2 con acretismo placentario y 1 con placenta previa) habían necesitado tratamiento para la anemia, el cual había consistido en todos los casos en la realización de transfusión sanguínea, a la que hubo que sumar en uno de los casos la administración de hierro IV.

La presencia de patología placentaria multiplica por 10 el riesgo de precisar transfusión sanguínea.

4.1.6 TIPO DE CESÁREA:

4.1.7

Tal y como se muestra en la siguiente tabla en nuestra muestra se llevaron a cabo un 49,4% de cesáreas NO electivas y 50,6% de cesáreas electivas .

Cuando se analiza su distribución en los dos grupos de tratamiento aunque en el grupo de tratamiento con carbetocina existe una mayoría de cesáreas electivas siendo el 52,4%, mientras que en el grupo de la oxitocina existe una predominancia de cesáreas no electivas con un 56,1%, no se obtienen diferencias estadísticamente significativas en el tipo de cesárea entre los dos grupos de tratamiento.

			TRATAMIENTO		Total
			OXITOCINA	CARBETOCINA	
Electiva	NO	Recuento	46	36	82
		% de electiva	56,1%	43,9%	100,0%
		% de TTO	53,5%	45,0%	49,4%
	SI	Recuento	40	44	84
		% de electiva	47,6%	52,4%	100,0%
		% de TTO	46,5%	55,0%	50,6%
Total	Recuento		86	80	166
	% de electiva		51,8%	48,2%	100,0%
	% de TTO		100,0%	100,0%	100,0%

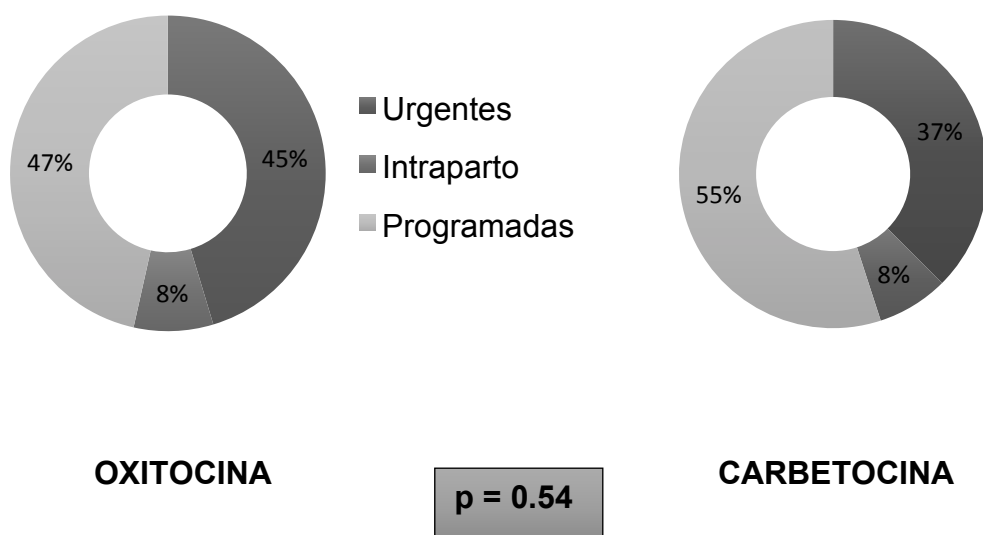
Tabla 28: Tipo de cesárea.

p = 0.27

Dentro de las cesáreas no electivas o no programadas, se codificaron dos subgrupos las cesáreas urgentes y las cesáreas intraparto por un motivo no urgente como puede ser la sospecha de desproporción pélvico cefálica o la no progresión de parto.

Cuando se lleva a cabo el análisis comparativo teniendo en cuenta tres tipos de cesárea: urgente, intraparto y programadas. No se obtienen tampoco diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de carbetocina y el grupo de la oxitocina (Figura 22).

Figura 22: Tipo de cesárea.



4.2 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS NEONATOS:

4.2.1 SEMANAS DE GESTACIÓN:

En nuestra muestra encontramos una media de edad gestacional al parto de 35 semanas. Siendo el parto más prematuro en la semana 24 + 1 día y el parto más prolongado a las 39 semanas y 6 días.

Cuando llevamos a cabo el análisis de nuestros resultados según el grupo de tratamiento hallamos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Ya que en los dos casos la media de las semanas de gestación al parto fue por debajo de la semana 36 siendo en el grupo de la oxitocina a las 34, 5 semanas y en el grupo de la carbetocina un semana mayor 35,5 semanas (Tabla 29).

$$p = 0.053$$

Tratamiento	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Semanas de OXITOCINA gestación	86	34,569	3,3005	,3559
CARBETOCINA	80	35,493	2,7694	,3096

Tabla 29: Edad gestacional al parto.

4.2.2 PESO DE LOS RECIEN NACIDOS AL NACIMIENTO:

Tratamiento	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Peso 1 ^{er} gemelo OXITOCINA	68	2322,65	415,953	50,442
CARBETOCINA	75	2358,35	513,567	59,302
Peso 2 ^o gemelo OXITOCINA	66	2279,91	502,532	61,857
CARBETOCINA	73	2349,45	448,834	52,532

Tabla 30: Peso al nacimiento.

p = 0.65
1^{er} gemelo

p = 0.39
2^o gemelo

En ambos grupos de tratamiento, la media del peso al nacimiento del primer gemelo fue mayor que la del segundo gemelo.

En el grupo de la oxitocina el peso medio del primer gemelo al nacimiento fue de 2322 gr (DS 415 gr) y del segundo gemelo fue de 2279 gr (DS 502gr).

En ambos casos siendo superadas dichas medias en el grupo de la carbetocina, en el cual el peso medio del primer gemelo al nacimiento fue de 2358 gr (DS 513 gr) y del segundo gemelo de 2349 gr (DS 448gr).

En ningún caso esa diferencia de peso medio al nacimiento a favor del grupo que recibió carbetocina alcanzó la diferencia estadísticamente significativa (Tabla 30).

4.2.3 PRESENTACIÓN DEL PRIMER GEMELO:

En ambos grupos de tratamiento la presentación cefálica fue la más frecuente suponiendo el 61,6% en el grupo de la oxitocina y el 58,2% en el grupo de la carbetocina (Figura 23).

La presentación podálica fue la segunda más frecuente con un 30,2% en el grupo de la oxitocina y un 34,2% en el grupo de la carbetocina.

Y por último, y como cabría esperar según lo publicado en la literatura, la presentación transversa, suponía únicamente una parte minoritaria de nuestra población de estudio, siendo tan solo el 8,1% en el grupo de la oxitocina y el 7,6% en el grupo de la carbetocina.

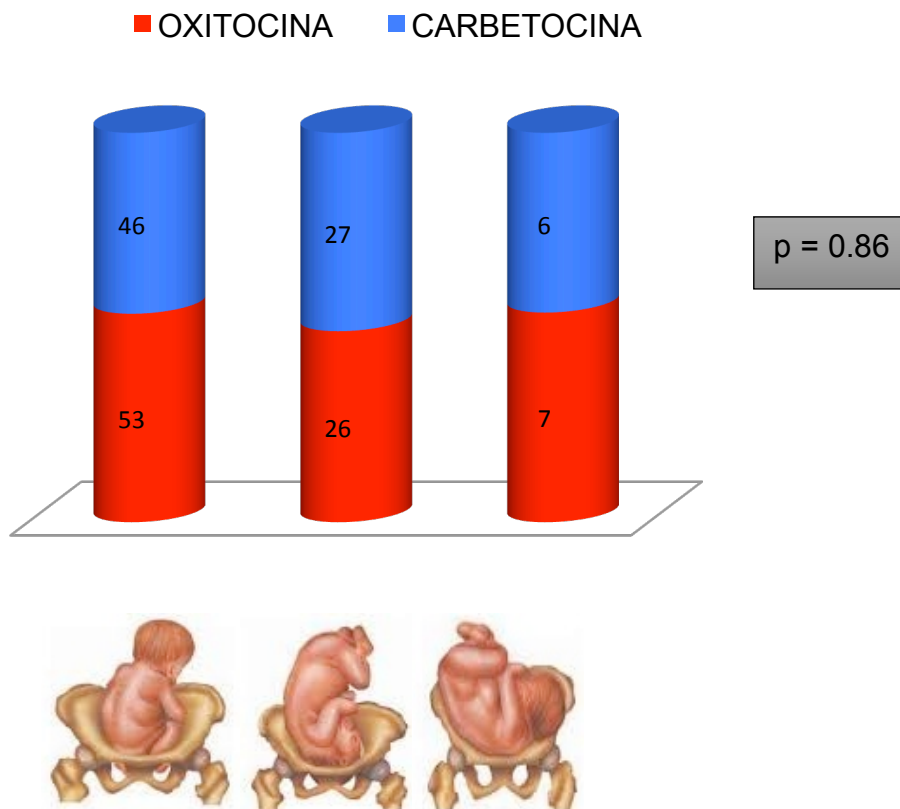


Figura 23: Presentación del primer gemelo.

4.2.4 SEXO DE LOS RECIÉN NACIDOS:

Tal y como se muestra en la Figura 24 en nuestra población de estudio, hubo un mayor nacimiento de niñas que de niños, tanto en el grupo de la carbetocina como en el de la oxitocina y tanto si comparamos el primer feto con el segundo feto.

Dicha diferencia en ningún caso alcanzó la diferencia estadísticamente significativa.

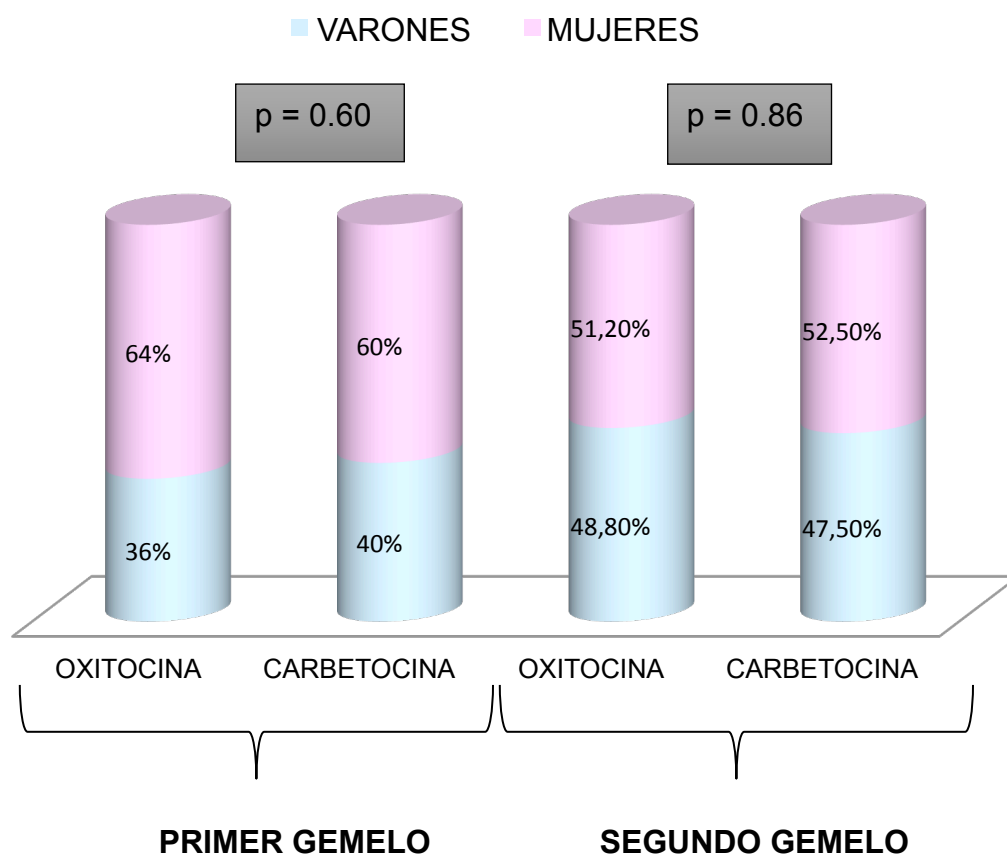


Figura 24: Sexo de los recién nacidos.

4.3 RESULTADOS PRIMARIOS:

4.3.1 SANGRADO INTRAOPERATORIO Y TIEMPO QUIRÚRGICO:

Tal y como se recoge en la siguiente tabla tanto el sangrado intraoperatorio como el tiempo quirúrgico fueron mayores en el grupo de la oxitocina que en el de la carbetocina, pero las diferencias son mínimas y no existen diferencias estadísticamente significativas por tanto, entre los dos grupos de tratamiento.

En el grupo de la oxitocina las pacientes perdieron de media 682 ml y fueron intervenidas de media durante 40 min. Mientras que en el grupo de la carbetocina la cantidad media de sangre perdida fue sólo de 53 ml menos y el tiempo quirúrgico se acortó en tan solo 1,44 min (Tabla 31).

Tratamiento		N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
SANGRADO	OXITOCINA	84	682,14	325,025	35,463
	CARBETOCINA	80	629,38	285,814	31,955
TIEMPO QX	OXITOCINA	85	40,19	23,256	2,522
	CARBETOCINA	80	38,75	12,053	1,348

Tabla 31: Sangrado intraoperatorio y tiempo quirúrgico.

p = 0.27 sangrado

p = 0.62 tiempo

Analizamos también si existían diferencias entre los grupos de tratamientos en sangrado superiores a 500 ml. Y obtuvimos que no existían diferencias estadísticamente significativas ya que en el grupo de la carbetocina el 53,8% de las pacientes presentaron sangrados mayores de 500 ml frente al 51,2% de las pacientes en el grupo de la oxitocina (Tabla 32).

			Sangrado > 500ml		Total
			NO	SI	
TTO	OXITOCINA	Total	42	44	86
		% TTO	48,8%	51,2%	100,0%
		% sangrado >500ml	53,2%	50,6%	51,8%
	CARBETOCINA	Total	37	43	80
		% TTO	46,3%	53,8%	100,0%
		% sangrado >500ml	46,8%	49,4%	48,2%
Total		Total	79	87	166
		% TTO	47,6%	52,4%	100,0%
		% sangrado >500ml	100,0%	100,0%	100,0%

p = 0.73

Tabla 32: Sangrado >500 ml.

4.3.2 DISMINUCIÓN DE LA HEMOGLOBINA / HEMATOCRITO:

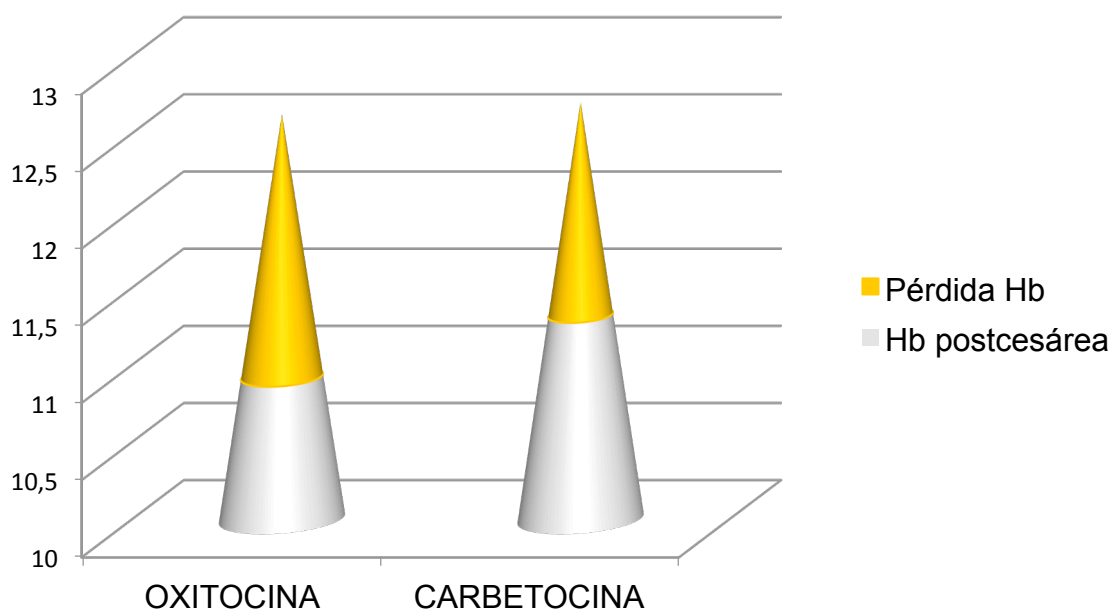


Figura 25: Diferencia de Hb.

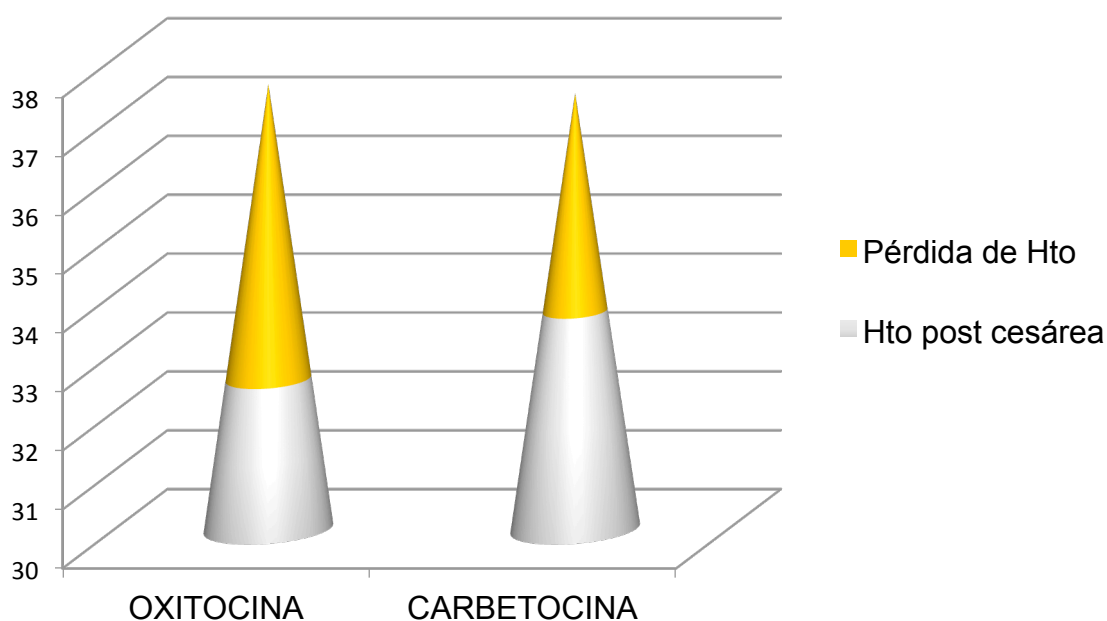


Figura 26: Diferencia de Hto

TRATAMIENTO		N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	p
HB PRE	OXITOCINA	86	12,592	1,4271	,1539	0.52
	CARBETOCINA	80	12,465	1,0238	,1145	
HB POST	OXITOCINA	86	10,926	1,7317	,1867	0.21
	CARBETOCINA	80	11,223	1,2670	,1417	
Diferencia Hb	OXITOCINA	85	1,706	1,3876	,1505	0.02
	CARBETOCINA	80	1,285	,9388	,1050	
HTO PRE	OXITOCINA	86	37,10	5,377	,580	0.79
	CARBETOCINA	80	37,27	2,796	,313	
HTO POST	OXITOCINA	86	32,559	5,1754	,5581	0.09
	CARBETOCINA	80	33,730	3,7498	,4192	
Diferencia de Hto	OXITOCINA	84	5,008	4,1285	,4505	0.03
	CARBETOCINA	80	3,779	3,0567	,3418	

Tabla 33: Diferencia de Hb y Hto.

Ambos grupos partían de niveles de hemoglobina y hematocrito muy similares, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento.

En el grupo de la oxitocina la Hb previa a la cirugía fue de media 12,59 gr/dl y el Hto de 37,1%, y en el grupo de la carbetocina la Hb previa a la cesárea fue de 12,46 gr/dl y el Hto de 37,2%.

Sin embargo las pérdidas durante la intervención provocaron que si bien no existían diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de Hb post cesárea entre los dos grupos de tratamiento, si se alcanzará la diferencia estadísticamente significativa en los niveles de Hto post cesárea. Pero lo más importante, las diferencias tanto de Hb como de Hto entre los niveles previos a la cirugía y los niveles posteriores a la cirugía, fueron estadísticamente significativas.

En el grupo de la carbetocina las pacientes perdieron de media 0,42 gr/dl menos de hemoglobina que el grupo de la oxitocina y el Hto disminuyó de media un 1,3 puntos menos con el uso de la *carbetocina* (Figuras 25 y 26, Tabla 33).

4.3.3 USO DE UTEROTÓNICOS ADICIONALES:

A continuación se muestra en la Tabla 34, el número de pacientes que precisaron de tratamiento uterotónico adicional (Methergín®, misoprostol o ambos).

			TRATAMIENTO		Total
			OXITOCINA	CARBETOCINA	1
TTO UTEROTONICO	NO	Recuento	79	77	156
		% de TTO UTEROT	50,6%	49,4%	100,0%
		% de TTO	91,9%	96,3%	94,0%
	SI	Recuento	7	3	10
		% de TTO UTEROT	70,0%	30,0%	100,0%
		% de TTO	8,1%	3,8%	6,0%
	Total	Recuento	86	80	166
		% de TTO UTEROT	51,8%	48,2%	100,0%
		% de TTO	100,0%	100,0%	100,0%

p = 0.23

Tabla 34: Uso de uterotónicos adicionales.

Tal y como se muestra en la Tabla 35 fueron 7 casos de los 86 tratados con oxitocina y 3 de los 80 casos tratados con carbetocina. Por lo que no existe una diferencia estadísticamente significativa con un $p = 0.23$.

En 4 (3 en el grupo de la oxitocina y 1 en el grupo de la carbetocina) de los 10 casos que se requirió tratamiento uterotónico adicional fueron necesarios la administración de ambos uterotónicos. A continuación se exponen los 4 casos:

- Grupo de la Oxitocina:

- **Caso 41:** Primípara, 38 años, gestación monocorial biamniótica de 38 semanas de gestación, cesárea intraparto por expulsivo prolongado. No antecedentes de cirugías uterinas previas ni existencia de patología placentaria. Recibió **50 UI de oxitocina** (30 UI más que las administradas por protocolo) y fueron necesarios **800 µgr de misoprostol y un ampolla de Methergín®**. No se registró la cantidad de sangre perdida durante la cesárea ya que se trató de una hemorragia obstétrica grave que requirió de **histerectomía obstétrica y de embolización de las arterias uterinas**. Así como la **transfusión** de 11 concentrados de hematíes, 2 pool de plaquetas, 13 de plasma fresco congelado (PFC) y 7 gramos de fibrinógeno. El tiempo quirúrgico total registrado fue de 210 minutos.

- **Caso 42:** Primípara, 35 años, gestación bicorial biamniótica de 36 + 4 semanas de gestación, cesárea intraparto por no progresión de parto. No antecedentes de cirugías uterinas previas ni existencia de patología placentaria. La cantidad de sangre pérdida durante la intervención fue de 1500 ml y el tiempo quirúrgico de 40 minutos. Fueron necesarios **800 µgr de misoprostol y un ampolla de Methergín®** además de las **30 UI de oxitocina** (10 UI más de las establecidas por protocolo). Requirió la **transfusión** de 3 concentrados de hematíes , 2 PFC y una ampolla de ácido tranexámico y otra de vitamina K.

- **Caso 127:** Primípara de 39 años, gestación gemelar bicorial biamniótica de 37 semanas, cesárea por bolsa rota y cérvix desfavorable. Aunque no presentaba cicatriz uterina alguna, si presentaba cierto grado de acretismo placentario. Se administraron además de las **20 UI de oxitocina** establecidas por protocolo, **1 ampolla de Methergín® y 400 µgr de misoprostol**. Durante la intervención la paciente perdió 2 litros de sangre y fue intervenida durante 58 minutos. Requirió de **transfusión** de 2 concentrados de hematíes y de 4 gramos de fibrinógeno.

- Grupo de la Carbetocina:

- **Caso 121:** Primípara de 35 años, gestación monocorial biamniótica de 28 +2 semanas, cesárea urgente por bolsa rota de ambos gemelos y trabajo de parto. No antecedentes de cirugías uterinas previas ni existencia de patología placentaria. Además de los 100 μ gr de carbetocina establecidos por protocolo, precisó 800 μ gr de misoprostol y un ampolla de Methergín®. Durante la intervención presentó una pérdida sanguínea de 1000 ml y el tiempo quirúrgico precisado para la intervención fue de 45 minutos. No fue necesario llevar a cabo transfusión sanguínea de ningún hemoderivado ni ferroterapia IV.

Podemos observar como de los 4 casos que necesitaron el uso de ambos fármacos uterotónicos adicionales (Methergín® y misoprostol), en 3 de los casos también se precisó transfusión sanguínea, los cuales, todos habían recibido como uterotónico preventivo la oxitocina.

METHERGÍN®:

Se administró una ampolla de Methergín® en 6 casos de pacientes con atonía uterina tras el uso de oxitocina como fármaco preventivo, y en solo 2 casos en el grupo de pacientes que recibieron carbetocina, con lo que no se alcanzó las diferencia estadísticamente significativa (Tabla 35 y Figura 27).

			TRATAMIENTO		Total
			OXITOCINA	CARBETOCINA	1
METHERGÍN®	NO	Recuento	80	78	158
		% de METHERGÍN	50,6%	49,4%	100,0%
		% de TTO	93,0%	97,5%	95,2%
	SI	Recuento	6	2	8
		% de METHERGÍN	75,0%	25,0%	100,0%
		% de TTO	7,0%	2,5%	4,8%
Total	Recuento		86	80	166
	% de METHERGÍN		51,8%	48,2%	100,0%
	% de TTO		100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 35: Uso de Methergín®.

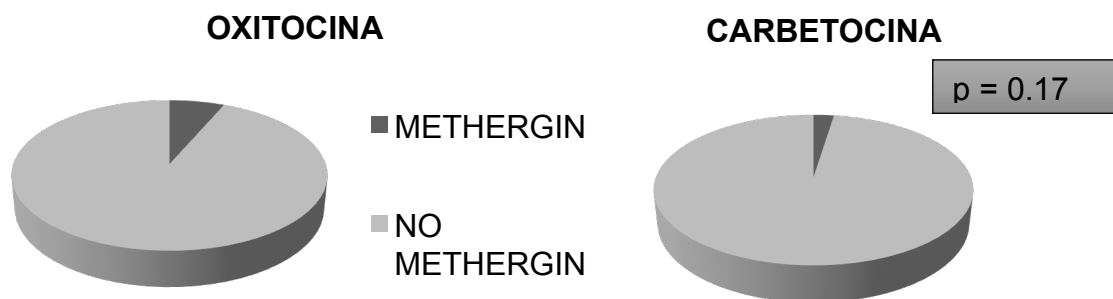


Figura 27: Methergín®.

MISOPROSTOL:

			TRATAMIENTO		Total
			OXITOCINA	CARBETOCINA	1
MISOPROSTOL	NO	Recuento	81	79	160
		% de MISO	50,6%	49,4%	100,0%
		% de TTO	94,2%	98,8%	96,4%
	SI	Recuento	5	1	6
		% de MISO	83,3%	16,7%	100,0%
		% de TTO	5,8%	1,3%	3,6%
Total		Recuento	86	80	166
		% de MISO	51,8%	48,2%	100,0%
		% de TTO	100,0%	100,0%	100,0%

p = 0.21

Tabla 36: Misoprostol.

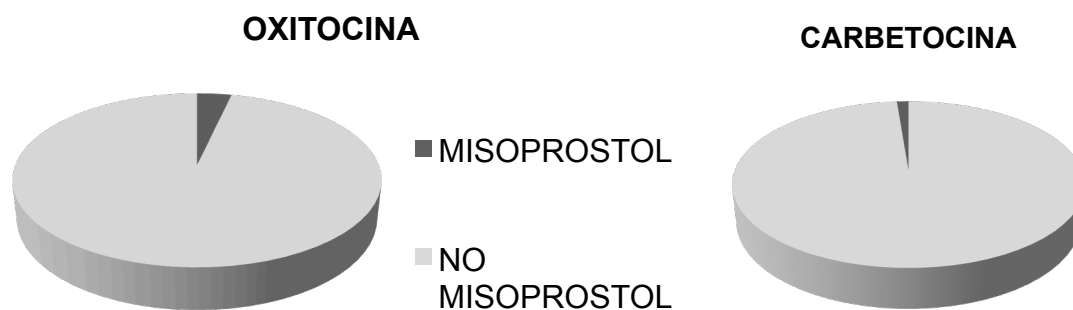


Figura 28: Misoprostol.

Al igual que ocurría con los datos de uso del Methergín®, aunque se usó más el misoprostol en el grupo de la oxitocina, en 5 casos frente a un solo uso en el grupo de la carbetocina, dicha diferencia no alcanzó la significación estadística (Tabla 36 y Figura 28).

4.3.4 TRATAMIENTO DE LA ANEMIA:

Un 10,2% de nuestra población de estudio es decir, 17 de 166 pacientes, precisaron tratamiento para la anemia, bien ferroterapia IV o bien transfusión sanguínea.

De estas 17 pacientes, 14 habían recibido como uterotónico oxitocina y 3 carbetocina, lo que resulta en una $p = 0.009$, y por tanto en un alta significación estadística.

Por tanto en el grupo de la oxitocina un 16,3% de las pacientes precisó tratamiento para la anemia frente al 3,8% de las pacientes que lo precisaron en el grupo de la carbetocina.

Ante estos resultados se puede concluir que un 12,5% más de pacientes que habían recibido oxitocina en lugar de carbetocina, precisaron tratamiento para la anemia (Tabla 37 y Figura 29).

			TRATAMIENTO		Total
			OXITOCINA	CARBETOCINA	1
TTO ANEMIA	NO	Recuento	72	77	149
		% de TTOANEMIA	48,3%	51,7%	100,0%
		% de TTO	83,7%	96,3%	89,8%
	SI	Recuento	14	3	17
		% de TTOANEMIA	82,4%	17,6%	100,0%
		% de TTO	16,3%	3,8%	10,2%
Total	Recuento		86	80	166
	% de TTOANEMIA		51,8%	48,2%	100,0%
	% de TTO		100,0%	100,0%	100,0%

$p = 0.009$

Tabla 37: Necesidad de tratamiento para la anemia.

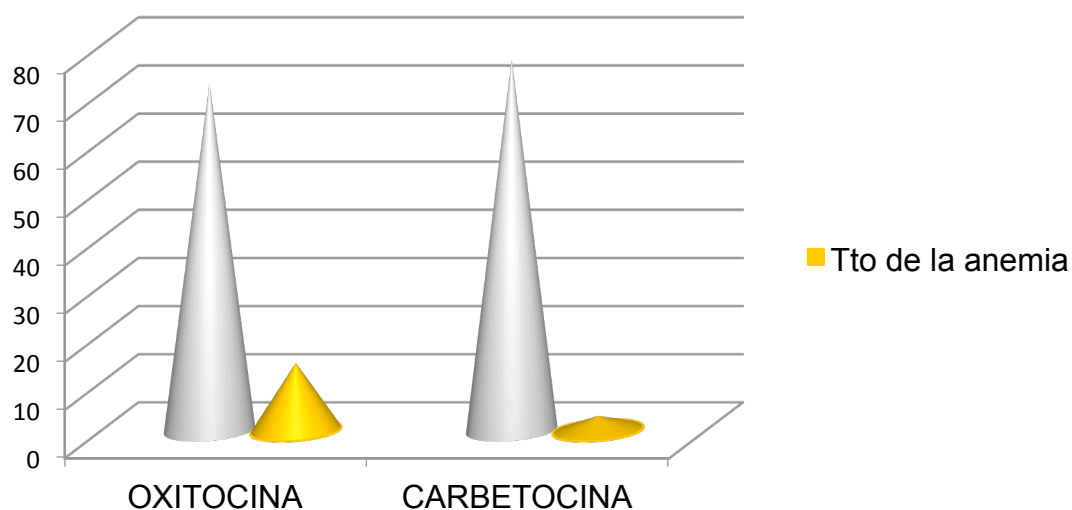


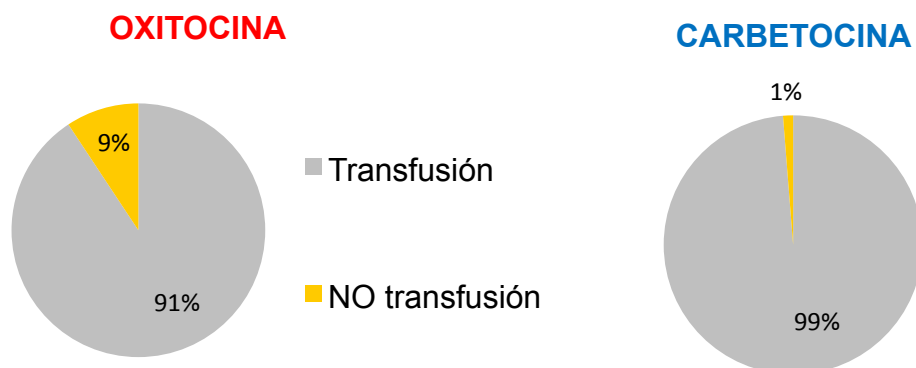
Figura 29: Necesidad de tratamiento de la anemia.

El test de Mantel- Haenszel mostró un:

OR de 0,2 (0.05 – 0.72) IC 95%.

El uso de la carbetocina parece disminuir la probabilidad de emplear tratamiento para la anemia tras la cesárea.

A continuación se recoger los datos por separado para los dos tratamientos para la anemia evaluados en dicho estudio.

TRANSFUSIÓN:*Figura 30: Transfusión.*

			TRATAMIENTO		Total
			OXITOCINA	CARBETOCINA	1
Transfusión	NO	Recuento	78	79	157
		% de Transfusión	49,7%	50,3%	100,0%
		% de TTO	90,7%	98,8%	94,6%
	SI	Recuento	8	1	9
		% de Transfusión	88,9%	11,1%	100,0%
		% de TTO	9,3%	1,3%	5,4%
Total	Recuento		86	80	166
	% de Transfusión		51,8%	48,2%	100,0%
	% de TTO		100,0%	100,0%	100,0%

p = 0.03

Tabla 38: Necesidad de transfusión sanguínea.

Del total de nuestra muestra compuesta por 166 pacientes, precisaron de transfusión sanguínea 9 pacientes de las cuales solo una de ellas pertenecía al grupo de pacientes que había recibido carbetocina como uterotónico para la prevención de la HPP.

En el grupo de oxitocina un 9.3% de las pacientes necesitaron una transfusión sanguínea, frente al solo 1.3% del total de las pacientes del grupo de la carbetocina, por tanto existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Figura 30 y Tabla 38).

FERROTERAPIA I.V:

En nuestro caso el hierro mayoritariamente usado fue Venofer® (hierro sacarosa), aunque en algún caso de los últimos años se uso Ferrinjet®.

Tal y como se recoge en la Tabla 39, del total de 166 pacientes que conformaban nuestra población de estudio, 9 precisaron tratamiento para la anemia mediante ferroterapia IV, es decir el 5,4% de las pacientes.

De las que necesitaron tratamiento con hierro IV el 66,7% (6 pacientes) pertenecían al grupo de la oxitocina y el 33,3% (3 pacientes) pertenecían al grupo de la carbetocina.

Aunque del grupo de la carbetocina solo el 3,8% de las pacientes necesitaron ferroterapia IV, lo que es algo más de la mitad de las pacientes que necesitaron dicho tratamiento en el grupo de la oxitocina, dicha diferencia no alcanza la significación estadística con una p de 0.49.

			TRATAMIENTO		Total
			OXITOCINA	CARBETOCINA	1
Fe IV	NO	Recuento	80	77	157
		% de Fe	51,0%	49,0%	100,0%
		% de TTO	93,0%	96,3%	94,6%
	SI	Recuento	6	3	9
		% de Fe	66,7%	33,3%	100,0%
		% de TTO	7,0%	3,8%	5,4%
Total	Recuento		86	80	166
	% de Fe		51,8%	48,2%	100,0%
	% de TTO		100,0%	100,0%	100,0%

p = 0.49

Tabla 39: Ferroterapia IV.

MODELO PREDICTIVO:

Se realizó un estudio multivariante mediante regresión logística binaria para encontrar el mejor modelo predictivo de necesidad de realizar tratamiento posparto para la anemia intensa (hierro intravenoso o transfusión). Se incluyeron como variables independientes la corionicidad, el tipo de cesárea urgente o programada, las semanas de gestación, los pesos de los recién nacidos, la presencia de cicatrices uterinas previas, la presencia de tratamiento anticoagulante o antiagregante previo, la presencia de patología placentaria y el tipo de tratamiento profiláctico administrado. **El mejor modelo ($R^2 = 0.19$, $p = 0.001$) incluyó sólo dos variables, la presencia de patología placentaria ($OR = 13.56$ ($2.03 - 90.61$) y el tratamiento con carbetocina ($OR = 0.18$ ($0.04 - 0.76$), (Tabla 40).**

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inf	Sup
Paso 1(a) PATOL	2,373	,875	7,350	1	,007	10,727	1,930	59,634
PLAC								
Constante	-2,373	,315	56,650	1	,000	,093		
Paso 2(b) TTO	-1,682	,722	5,426	1	,020	,186	,045	,766
PATOL	2,607	,969	7,240	1	,007	13,564	2,030	90,614
PLAC								
Constante	-,085	,932	,008	1	,927	,919		

PATOL PLAC: Patología placentaria. Sup: superior. Inf: inferior.

Tabla 40: Modelo predictivo de la necesidad de tratamiento para la anemia.

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: PATOLOGÍA PLACENTARIA.

b Variable(s) introducida(s) en el paso 2: TRATAMIENTO.

$$\text{Tto Anemia} = -0.085 - (1.662 * \text{tratamiento}) + (2.607 * \text{Patología placentaria})$$

4.3.5 TRATAMIENTO ADICIONAL (HEMATOLÓGICO O UTEROTÓNICO):

Para valorar las posibles diferencias de eficacia entre la oxitocina o la carbetocina, se estudio que fármaco habían recibido todas aquellas pacientes que hubieran necesitado un tratamiento adicional a la oxitocina o a la carbetocina, entendiendo como tal la necesidad de uterotónico adicional (Methergín® y/o misoprostol) y/o la necesidad de tratamiento para la anemia (ferroterapia IV y/o transfusión sanguínea).

Y se hallaron, tal y como se muestra en la Tabla 41 y en la Figura 31, diferencias estadísticamente significativas. Obteniendo que cuando se había usado como tratamiento uterotónico preventivo la carbetocina menos pacientes precisaron de tratamiento adicional.

Tal y como, se recogió con anterioridad necesitaron tratamiento uterotónico adicional 7 pacientes en el grupo de la oxitocina y 3 pacientes en el grupo de la carbetocina. Y precisaron de tratamiento para la anemia post cesárea 14 pacientes en el grupo de la oxitocina y 3 pacientes en el grupo de la carbetocina. A la vista de que requirieron tratamiento adicional 17 pacientes del grupo de la oxitocina y 6 pacientes en el grupo de la carbetocina. **Podemos observar que 4 de las pacientes del grupo de la oxitocina precisaron ambos tratamientos adicionales** (tratamiento para la anemia y tratamiento uterotónico).

3 de estas 4 pacientes son los casos 41, 42 y 127, recogidos anteriormente ya que precisaron de tratamiento uterotónico adicional tanto con misoprostol como con Methergín® y el cuarto caso es el siguiente:

-Caso 57: Paciente de 36 años, gestación gemelar monocorial biamniótica, cesárea programada en la semana 35 por presentación podálica del primer gemelo, tratamiento con 30 UI de oxitocina y la administración suplementaria de misoprostol. Presentó un sangrado de 1400 ml, que provocó una disminución de 5,8 gr/dl de los niveles de Hb y del 18,5% de los niveles de Hto. Por lo que requirió de una transfusión sanguínea.

			TRATAMIENTO		Total
			OXITOCINA	CARBETOCINA	1
TRATAMIENTO ADICIONAL	NO	Recuento	69	74	143
		% de TTOADICIONAL	48,3%	51,7%	100,0%
		% de TTO	80,2%	92,5%	86,1%
	SI	Recuento	17	6	23
		% de TTOADICIONAL	73,9%	26,1%	100,0%
		% de TTO	19,8%	7,5%	13,9%
Total	Recuento		86	80	166
	% de TTOADICIONAL		51,8%	48,2%	100,0%
	% de TTO		100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 41: Necesidad de tratamiento adicional.

p = 0.02

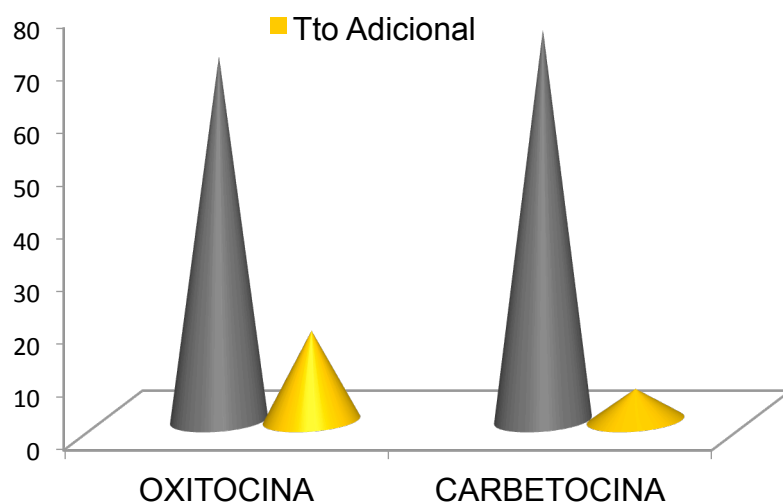


Figura 31: Necesidad de tratamiento adicional.

OR = 0.32 (0.12 – 0.88)

El uso de carbetocina parece ser un factor protector frente a la necesidad de tratamiento adicional (uterotónicos y/o hierro) cuando se compara frente al uso de oxitocina ya que presenta un O.R = 0.32.

4.4 RESULTADOS SECUNDARIOS:

4.4.1 APGAR PRIMER GEMELO:

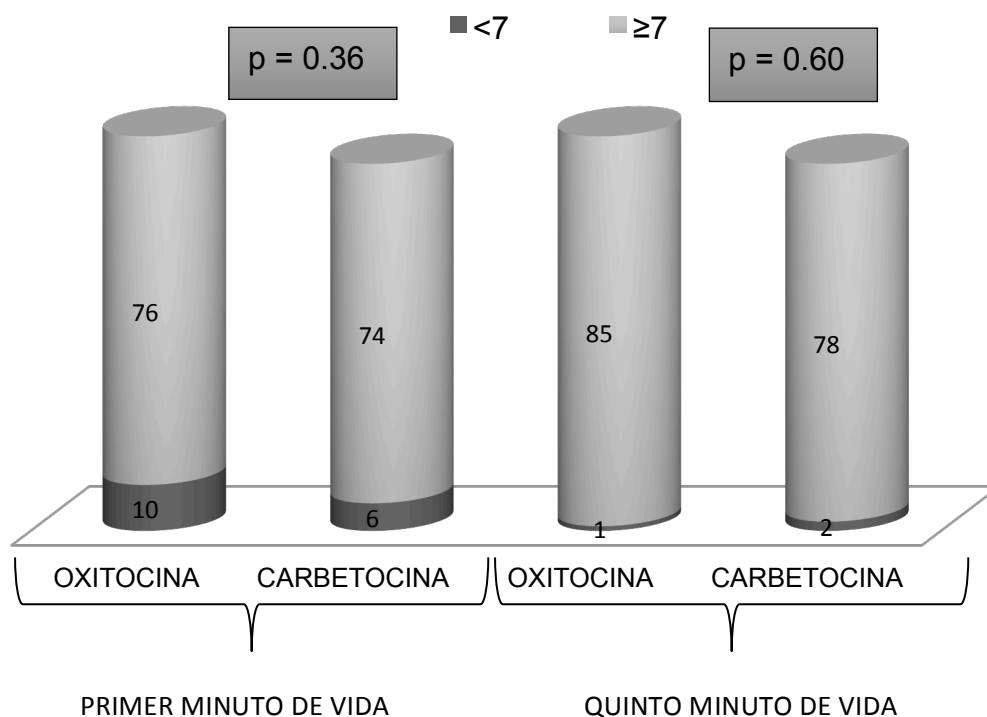


Figura 32: Apgar del primer gemelo.

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en cuanto al Apgar obtenido tanto al minuto como a los 5 minutos de vida del primer gemelo (Figura 32).

Ya que en el primer minuto de vida en el grupo de la oxitocina solo 11, 6% de los recién nacidos obtuvieron un Apgar inferior a 7 y en el grupo de la carbetocina este porcentaje fue del 7,5%.

A los cinco minutos de vida sólo continuaba con un Apgar inferior a 7, un recién nacido en el grupo de gestantes que habían recibido oxitocina y sólo 2 en el grupo que había recibido carbetocina.

4.4.2 APGAR DEL SEGUNDO GEMELO:

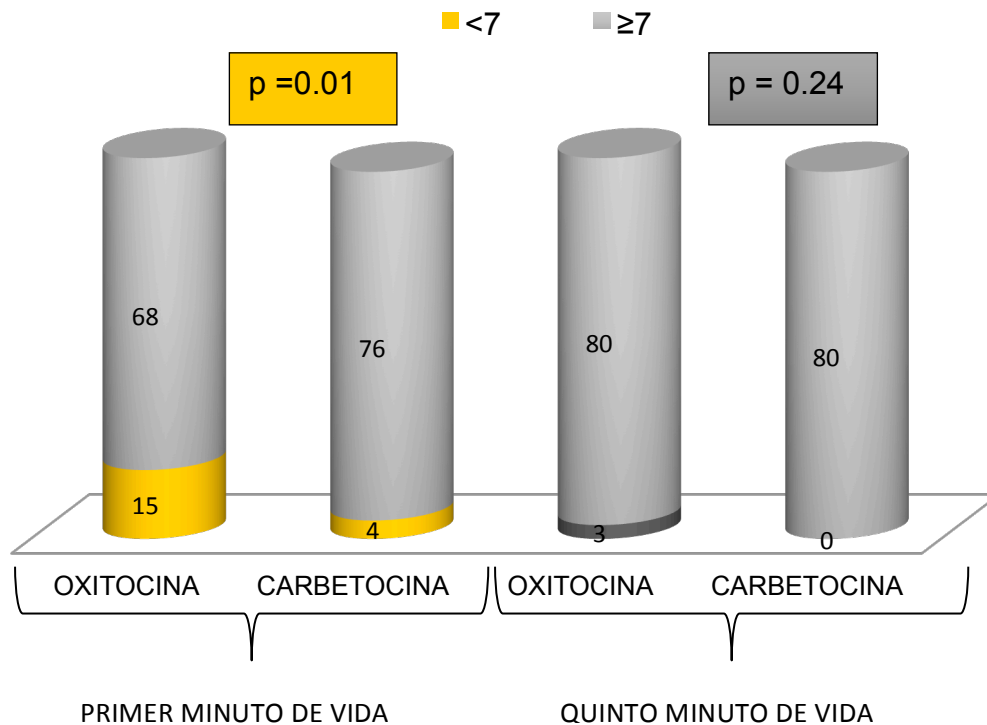


Figura 33: Apgar Segundo Gemelo.

A diferencia de los resultados obtenidos al comparar los apgar del primer gemelo entre los dos grupos de tratamiento en los cuales no se encontraban diferencias estadísticamente significativas. En el segundo gemelo sí se encontraron para el apgar al primer minuto, diferencia que no se mantenía estadísticamente significativa al 5° minuto de vida (Figura 33).

Al primer minuto de vida un 17,4% de las madres que recibieron oxitocina tuvieron un segundo recién nacido que presentó a un Apgar inferior a 7, sin embargo este porcentaje bajaba al 5% en grupo de gestantes que habían recibido carbetocina, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa con una $p = 0.01$.

A los cinco minutos de vida los 5 recién nacidos de madres que habían recibido carbetocina presentaban ya un apgar superior a 7, sin embargo 3 de los 15 recién nacidos del grupo de la oxitocina continuaban con un apgar inferior a 7,

por lo que si bien seguían extendiendo diferencias entre los dos grupos de tratamiento estas ya no alcanzaban la significación estadística.

4.5 TABLA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS:

DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS	
A FAVOR DE LA CARBETOCINA	
SI	NO
Disminución de la Hb y el Hto	Sangrado
Transfusión	Ferrotterapia IV
Tratamiento para la anemia	Tiempo quirúrgico
Tratamiento adicional (uterotónicos y/o tratamientos para la anemia)	Uterotónicos adicionales
Apgar del 2º gemelo al primer minuto de vida	Apgar del 1 ^{er} gemelo al 1º y al 5º minuto de vida. Apgar del 2º gemelo al 5º min de vida

Tabla 42: Resultados obtenidos en nuestro estudio.

5 DISCUSIÓN

5.1 IMPORTANCIA CLÍNICA DEL ESTUDIO:

Entre un 5-15% de los embarazos se complican con una hemorragia posparto^{1,4,7}, la cual constituye la principal causa de morbi-mortalidad materna en todo el mundo, siendo el factor principal en el 20% de las muertes maternas¹.

La HPP ha sido definida por la OMS como la pérdida mayor de 500 ml tras un parto vaginal o mayor de 1000 ml tras una cesárea³. Aunque se han propuesto otras definiciones basadas más en criterios clínicos como la que establece como HPP todo aquel sangrado que produzca síntoma de hipovolemia¹¹, o criterios analíticos, como la definición que establece como HPP aquel sangrado que produce una disminución del 10% de los niveles de hemoglobina¹¹.

Entre los principales factores de riesgo para desarrollar una HPP se encuentran^{5,17,40}: la gestación múltiple, parto mediante cesárea, la retención placentaria, el polihidramnios, la diabetes gestacional, la preeclampsia, el parto instrumental, una tercera fase del parto prolongada etc....

En los últimos años son muchos los artículos que abalan la eficacia de un manejo activo de la tercera etapa del parto como medida preventiva de la HPP⁴⁶.

Bajo dicho manejo activo se integran varias medidas: el clampaje temprano del cordón umbilical, un alumbramiento mediante tracción controlada del cordón umbilical y la administración de uterotónicos.

Debido a que entre el 60-80% de los casos de HPP se deben a una atonía uterina^{11,18} y que el uso de los fármacos uterotónicos ha demostrado reducir hasta en un 60% el riesgo de HPP^{5,45,47}, en los últimos años ha aumentado el uso de los mismos, así como la búsqueda de fármacos más efectivos que conserven el perfil de seguridad de la oxitocina.

La carbetocina (1-desamino-1-monocarbo-[2-0-metiltirosina]-oxitocina)¹⁰² es un agonista de larga duración del receptor de la oxitocina, cuya vida media es aproximadamente 40 min, de 4 a 10 veces superior a la de la oxitocina^{103,104}.

Además presenta la gran ventaja de que se administra en bolo único de 100 µgr vía IM o IV¹⁰⁸, frente a la necesidad de perfusión continua de la oxitocina.

La carbetocina está aprobada en más de 20 países para la prevención de la atonía uterina.

Según la última revisión Cochrane, la carbetocina reduce la necesidad de usar tratamiento uterotónicos adicionales, así como la necesidad de masaje uterino en los partos atendidos mediante cesárea¹⁶⁴.

En mujeres de alto riesgo de desarrollar una HPP tras cesárea, se ha demostrado que el uso de la carbetocina es superior que el de la oxitocina en la prevención de pérdidas hemáticas mayores de 500 ml, manteniendo la tolerabilidad y una tasa de efectos secundarios muy similar a la de la oxitocina¹¹⁴.

Estos y otros estudios con resultados en consonancia con los anteriores, han llevado a algunas sociedades científicas como la Canadiense a recomendar el uso de la carbetocina como uterotónico de elección en la prevención de la HPP post cesárea en mujeres con al menos un factor de riesgo⁶.

En la última década hemos asistido en los países desarrollados a un aumento de las tasas de gestaciones gemelares y con ello de cesáreas, debido entre otros factores a un retraso en la edad de la pareja a la hora de buscar gestación, incrementándose el uso de la técnicas de reproducción asistida, las cuales aumenta las gestaciones multifetales^{139,140,141}.

Por todo lo anterior, nos encontramos ante pacientes que reúnen no uno si no varios factores de riesgo de presentar HPP.

El que nos hallemos ante una población de riesgo cada vez más prevalente debe impulsarnos hacia la búsqueda de tratamientos más efectivos en la prevención de la HPP.

En el momento actual sólo existe un artículo que evalué la eficacia de la carbetocina en gestaciones múltiples¹⁵⁴, pero se trata con un estudio realizado tan

solo en 51 pacientes y que presenta diferencias en las características basales entre los dos grupos de tratamiento.

De ahí el interés en evaluar si podríamos estar ante una nueva herramienta poderosa en la prevención y tratamiento de la hemorragia post cesárea sin aumentar los efectos secundarios y sin alterar la evolución clínica de estas pacientes durante el puerperio.

5.2 TIEMPO QUIRÚRGICO:

En ningún artículo publicado hasta el momento, se ha estudiado la diferencia en el tiempo quirúrgico (desde la incisión en piel hasta la finalización de la colocación de las grapas) con el uso de carbetocina vs oxitocina.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al respecto. En las pacientes que recibieron carbetocina, el tiempo quirúrgico medio fue de 38,75 min, mientras que aquellas pacientes que recibieron oxitocina el tiempo medio quirúrgico fue de 40,19min, lo que supone una diferencia de menos de dos minutos, por ende estadística y clínicamente no significativa.

5.3 PÉRDIDA HEMÁTICA:

5.3.1 SANGRADO INTRAOPERATORIO:

En consonancia con lo publicado hasta el momento, no hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la cantidad de sangre perdida durante la intervención con el uso de oxitocina frente a carbetocina. Aunque si una tendencia a una menor pérdida hemática con carbetocina.

En el grupo de la carbetocina de media las pacientes perdieron 53 ml menos de sangre que en grupo de la oxitocina ($p=0,27$). 629 ml de media perdieron las pacientes que recibieron como uterotónico profiláctico carbetocina, frente a los 882 ml de sangre que perdieron las pacientes que recibieron oxitocina.

Son varios los artículos publicados que reportan la dificultad en la estimación visual de la cantidad de sangre pérdida durante la cesárea. Existe cierta tenencia a la sobrestimación de las pérdidas hemáticas menores de 250 ml, y a la infraestimación de las HPP severas, con pérdidas superiores a los 1000 ml^{9,10,160}. Pero incluso el uso de material destinado a facilitar la cuantificación de las pérdidas hemáticas como es el uso de las bolsas recolectoras o aspiradores, no elimina por completo la dificultad de medir la sangre pérdida en una cirugía como la cesárea en la que existe una importante mezcla con líquido amniótico¹⁶¹, más aún en gestaciones gemelares, como las que son objeto de nuestro estudio. Por ello, la importancia de contrastar nuestro resultados con ensayos cuyo objetivo primario sea valorar la pérdida hemática y por ende hayan llevado a cabo una análisis detallado de la pérdida hemática.

Hasta la fecha el único estudio publicado que se marque como objetivo principal la valoración de las pérdidas hemáticas es el estudio de Boucher y cols., publicado en 1998¹¹².

Dicho estudio concluye al igual que nosotros que si bien existe una cierta tendencia a un menor sangrado con carbetocina dicha diferencia no alcanza la

significación estadística (141 ml en el grupo de la carbetocina frente a 190 ml con oxitocina, con una $p=0,14$)

Las principales diferencias de este estudio con respecto al nuestro es que está realizado en cesáreas programadas de gestaciones únicas en las cuales la cuantificación de las pérdidas hemáticas se inicia desde la administración del fármaco hasta el cierre de piel, quizás por ello la cantidad total de sangre perdida en nuestro estudio sea muy superior a la que reportan ellos.

Además es importante recordar que nuestra estimación es una estimación llevada a cabo por el personal de anestesia a partir de las compresas utilizadas y la sangre recolectada en el aspirador, mientras que ellos remiten todas las gasas y la cantidad de sangre aspirada a un laboratorio. En el laboratorio se procede a la extracción de la sangre de las gasas mediante la solución de Lyse y posteriormente se determina mediante un método colorimétrico adaptado al contador de Coulter la cantidad de hemoglobina que contiene. Lo que finalmente permite, mediante la aplicación de una fórmula, el cálculo de la cantidad de sangre perdida durante la intervención.

Boucher y cols.¹¹², lo que si que hallan son diferencias estadísticamente significativas en los sangrados mayores de 200ml. En el caso del uso de la carbetocina sólo presentaron un sangrado superior a 200 ml el 21% de la muestra mientras que en el grupo de la carbetocina fue del 47%, lo que resulta en una $p=0,041$, por tanto estadísticamente significativa.

Resultados similares han sido reportados en estudios posteriores como el Borruto y cols.¹¹⁴, en el cual incluyen pacientes con algún factor de riesgo, aunque siguen sin incluir gestaciones gemelares.

En la metodología nombran la utilización de un método colorimétrico para la cuantificación de la cantidad de sangre perdida pero no explican de forma detallada la realización del mismo.

Obtienen al igual que nosotros y estudios anteriores que con carbetocina existe cierta tendencia a una menor pérdida hemática (30 ml menos de media), pero que

dicha diferencia no alcanza la significación estadística (370 ml con carbetocina frente a 400 ml con oxitocina con una $p=0,5$).

En este estudio a diferencia con el estudio de Boucher¹¹² que analizaba la presencia de sangrados mayores o menores de 200ml, valoran la presencia de sangrados mayores de 500 ml y obtienen al igual que en el estudio anterior que existe una diferencia estadísticamente significativa en la disminución de sangrados mayores de 500 ml a favor de la carbetocina (19% en el grupo de la carbetocina vs 45% en el grupo de la oxitocina con una $p<0,05$)¹¹⁴.

Esta diferencia en la presencia de sangrados mayores de 500 ml entre el uso de carbetocina vs el uso de oxitocina, no ha sido demostrada en nuestro estudio, posiblemente debido a la alta prevalencia (52,4% de las pacientes) de los sangrados mayores de 500 ml en nuestra muestra. Recordemos que se tratan de gestaciones gemelares, excluidas en estudios previos, lo que constituye un claro factor de riesgo para el desarrollo de mayores pérdidas hemáticas.

Existen autores que opinan que las diferencias en las pérdidas hemáticas carece de significación clínica, y lo relevante será la demostración de la disminución de la incidencia de HPP, con el uso de uno u otro uterotónico. Pero revisiones como la Cochrane¹⁶⁴ no han podido demostrar dicha diferencia en la incidencia de HPP, posiblemente también debido al escaso tamaño muestral de los estudios incluidos, para demostrar cambios en la incidencia de una patología con relativamente baja incidencia como es la HPP.

Con el objetivo de demostrar dicha diferencia en la incidencia de HPP, en el 2014 Ortiz y cols.¹⁶⁵, publican los resultados de un metanálisis realizado con sus resultados obtenidos sobre un total de 1018 gestantes con partos por cesárea, junto a los resultados de los 4 estudios incluidos en la revisión de la Cochrane, obteniendo un total 2213 pacientes. Y hallan una reducción del riesgo relativo de HPP (entendida como sangrados >500 ml) del 33% con el uso de la carbetocina (RR: 0,67 IC del 95% 0.55 - 0.82).

5.3.2 CAIDA DE LA HEMOGLOBINA y/o HEMATOCRITO.

En consonancia con los datos obtenidos en cuanto a una menor necesidad de tratamiento para la anemia con el uso de la carbetocina como posteriormente se recoge, obtuvimos que el uso de dicho uterotónico se asocia de forma significativa a un menor descenso en los parámetros hematológicos de la serie roja.

Con el uso de la oxitocina de media las pacientes perdieron 1,7 gr/dl de hemoglobina y el hematocrito cayó en 5 puntos, sin embargo con el uso de la carbetocina la caída de la hemoglobina fue un 24,7% menor y la caída del hematocrito fue de 1,3 puntos menos.

Estos datos aunque en concordancia con el resto de los resultados obtenidos en nuestra investigación, se encuentran en clara discrepancia con los datos obtenidos por los artículos publicados hasta la fecha, tal y como recoge el metanálisis publicado recientemente por Jin y cols¹⁶².

Dicho metanálisis analiza 12 ensayos clínicos publicados desde 1998 hasta 2013, realizados en pacientes con partos vaginales¹²⁵⁻¹²⁹ y partos mediante cesárea^{110,113,114,156}, así como en pacientes con^{114,159,163} o sin factores de riesgo^{125,128}.

Y muestra como de los estudios realizados hasta la fecha que comparan en el uso de la carbetocina vs el de la oxitocina en la prevención de la HPP post cesárea, ninguno ha demostrado la existencia de diferencias estadísticamente significativas en la caída en los niveles de hemoglobina.

Resultados que claramente contrastan con los obtenidos por autores como Nirmala¹²⁷ y Askar¹²⁹ que comparan el uso de la carbetocina frente al de la sintometrina, una combinación de oxitocina y ergometrina, y obtienen diferencias a favor de la carbetocina en cuanto a una menor pérdida hemática y una menor disminución de los niveles de Hb.

Si bien estos autores encuentran que las diferencias en los descensos de Hb son clínicamente poco importantes a nivel individual ya que se trata de descensos de

tan solo 0,2-0,3 gr/dl menos de Hb con carbetocina, destacan como estudios con una mayor muestra pueden demostrar efectos beneficios de la carbetocina en la prevención de la HPP y con ello disminuir los riesgos y los costes generados por tratamientos tales como la transfusión¹²⁷.

Pensamos que nuestra investigación responde a dicha hipótesis, demostrando que estudios con una mayor muestra poblacional realizados sobre pacientes con claros factores de riesgo de HPP evidencian como pequeños cambios en el descenso de los parámetros hematológicos se pueden traducir en importantes cambios en el manejo clínico, con la reducción de riesgos y costes generados por los tratamientos de la anemia.

5.4 USO DE UTEROTÓNICOS ADICIONALES:

En cuanto al uso de uterotónicos adicionales si bien en nuestro estudio existe una cierta tendencia a un menor uso de los mismos en el grupo de la carbetocina, dicha diferencia no alcanza la significación estadística. Ya que el grupo de la oxitocina precisaron del uso de los mismos 7 de 86 pacientes (8,1%) frente al 3 de 80 pacientes en el grupo de la carbetocina (3,8%) ($p=0,23$).

Sería importante destacar que de las 10 pacientes que precisaron tratamiento uterotónico adicional, en 4 casos se precisó de ambos, Methergín® y misoprostol, para intentar alcanzar el tono uterino adecuado. De estas 4 pacientes, 3 pertenecían al grupo de la oxitocina y 1 pertenecía al grupo de la carbetocina.

Como posibles factores de riesgo para la atonía uterina sería destacable, que la paciente perteneciente al grupo de la carbetocina se trataba de una gestación de 28 semanas, lo que conlleva en muchos casos importantes dificultades a la hora de las extracciones fetales.

En el grupo de la oxitocina destacar que dos de los tres casos en que se precisó de ambos tratamiento uterotónicos adicionales fueron en cesáreas en trabajo de parto y que en ambos casos se produjo una HPP severa que precisó de otros tratamientos, como la transfusión en uno de los casos y embolización e histerectomía en otro.

El factor de riesgo para atonía uterina en el otro caso que requirió ambos tratamiento uterotónicos adicionales al uso previo de la oxitocina, era la presencia de una acretismo placentario.

La falta de significación estadística en uso de tratamientos uterotónicos adicionales, constituye una clara diferencia con los resultados de los estudios publicados hasta la fecha^{113-115,118,119,171}, como por ejemplo la Revisión de la Cochrane publicada en el 2012¹⁶⁴.

Dicha revisión obtiene que con el uso de la carbetocina se reduce a cerca de la mitad el uso de tratamientos uterotónicos adicionales (RR 0,62 IC del 95% 0,44-

0,88). En dicha revisión se incluye cuatro estudios: Boucher y cols. de 1998¹¹², Danserau y cols. de 1999¹¹³, Borruto y cols. de 2009¹¹⁴ y Attilakos y cols. de 2010¹¹⁵. Todos ellos se tratan de estudios prospectivos aleatorizados, aunque no en todos los casos doble ciegos.

Si bien las dosis de carbetocina son iguales en los cuatro estudios (100µgr IV), existe una gran disparidad en las dosis de oxitocina utilizadas.

Es importante destacar tres diferencias fundamentales con respecto a nuestro estudio, por una lado la exclusión de las gestaciones gemelares en 3 de los cuatro estudios incluidos en la revisión de la Cochrane^{112,114,115}, la inclusión de cesáreas urgentes sólo en uno de los estudios¹¹⁴ y por otro lado que el tratamiento uterotónico que se considera adicional en estos estudios es el uso de mayores dosis de oxitocina con respecto a las establecidas por protocolo. Mientras que en nuestro estudio dichas dosis adicionales con respecto a las 20 UI de oxitocina establecidas por protocolo no se han incluido en el análisis de tratamiento uterotónico adicional y sólo el uso de otros uterotónicos diferentes a la oxitocina, como son el Methergín® y el misoprostol, ha sido incluido en el estudio de uterotónicos adicionales. Por tanto en nuestro estudio puede estar infraestimado el uso de tratamiento uterotónicos adicionales a los establecidos por protocolo, con respecto a los estudios publicados hasta la fecha.

5.5 TRATAMIENTOS PARA LA ANEMIA:

5.5.1 TRANSFUSIÓN:

En concordancia con los resultados obtenidos en cuanto a una menor disminución de los parámetros hematológicos (Hb y Hto), hemos encontrado una menor necesidad de transfusión sanguínea entre las pacientes que recibieron carbetocina.

Ya que en dicho grupo de tratamiento, precisaron de tratamiento con concentrados de hematíes el 1,3% de las pacientes frente al 9,3% de las pacientes que recibieron oxitocina ($p=0,03$). Esto está en clara discordancia con los resultados reportados por otros estudios como el de Higgins y cols.¹⁶⁶ del 2011, la revisión de la Cochrane¹⁶⁴ basado en el estudio de Attilakos y cols. de 2010¹¹⁵ o el estudio de Ortiz y cols. del 2014. Pero es importante destacar que todos se tratan de estudio realizados en gestaciones únicas y en su mayor parte en cesáreas programadas. De los tres estudios mencionados con anterioridad sólo el estudio de Ortiz y cols.¹⁶⁵ incluye un total de 24 gestaciones gemelares de un total de 1018 gestantes incluidas en el estudio, de las cuales no se establece con claridad que pacientes finalmente tienen una parto por cesárea y cuales un parto vaginal en cada uno de los grupos de tratamiento. Además es de gran importancia destacar la ausencia en estos estudios de datos en lo referente a la necesidad de ferroterapia IV, de vital importancia ya que según los centros los criterios de transfusión versus ferroterapia IV son diferentes por lo que puede constituir un importante sesgo a la hora de evaluar las diferencias en la necesidad de transfusión sanguínea.

5.5.2 FERROTERAPIA:

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en lo referente a la necesidad de tratamiento de la anemia posparto con hierro IV entre los dos grupos de tratamiento, aunque si una menor tendencia a la necesidad del mismo en el grupo que recibió carbetocina (7% de las pacientes en el grupo de la oxitocina vs 3,8% en el grupo de la carbetocina).

El único estudio publicado hasta el momento que recoja la necesidad de ferroterapia IV es el estudio de Triopon y cols.¹¹⁶, realizado sobre un total de 310 pacientes de las cuales 155 pacientes recibieron 100µgr de carbetocina IV y otras 155 pacientes recibieron en su lugar 5 UI de oxitocina. A diferencia de nuestro estudio, estos autores encuentran que el uso de carbetocina se asocia a una disminución estadísticamente significativa en la necesidad de ferroterapia IV, ya que en el grupo de la carbetocina solo el 6,5% precisaron de dicho tratamiento frente al 14,5% de las pacientes que lo necesitaron en el grupo de la carbetocina obteniendo una $p=0,03$. Sin embargo al contrario de lo hallado por nosotros encuentran que si bien existe una tendencia a una menor necesidad de transfusión sanguínea con el uso de carbetocina (0,7% vs 1,3), no se alcanza la significación estadísticamente significativa ($p=1$)

Ante los resultados publicados podemos concluir que aquellos autores que hallan diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de tratamiento ferroterápico IV no hallan en la necesidad de transfusión sanguínea, esto puede ser reflejo de una tendencia más o menos conservadora en el manejo de la anemia. De ahí la importancia del estudio realizado por nosotros que aúna las necesidades de tratamiento ferroterápico IV y de transfusión sanguínea, bajo un mismo resultado denominado necesidad de tratamiento para la anemia, nunca antes recogido en ningún estudio.

5.5.3 NECESIDAD DE TRATAMIENTO PARA LA ANEMIA:

Se trata del primer estudio tanto en gestaciones gemelares como en gestaciones únicas que valore la necesidad global de tratamiento para la anemia severa, incluyendo la transfusión sanguínea y la ferroterapia IV, dejando a un lado la ferroterapia oral, ya que se trata de una medicación usada en casos de anemias leves, y la cual no requiere de un personal sanitario entrenado ni de un incremento en los días de hospitalización.

Nuestros resultados muestran que en el grupo de pacientes que recibieron **carbetocina como uterotónico profiláctico, la necesidad de tratamiento para la anemia se vio claramente reducida obteniendo una OR 0,2 (IC del 95% de 0.05-0.72).**

Es importante destacar la importancia en la reducción de la necesidad de este tipo de tratamiento no solo por los costes generados por el uso de los mismos, si no por los posibles efectos secundarios asociados a ellos, así como por el incremento de los días de estancia hospitalaria y los posibles efectos psicológicos en la paciente en los primeros días de cuidado de sus recién nacidos.

5.5.4 MODELO PREDICTIVO:

Nuestra población de estudio, está conformada por pacientes con un alto riesgo de desarrollar una HPP y por ello también un alto riesgo de precisar tratamiento para la anemia (transfusión y/o hierro), ya que presentan al menos dos de los mayores factores de riesgo de HPP, como son el parto mediante cesárea y la gestación múltiple.

Por ello, mediante la inclusión de las variables independientes recogidas en nuestro trabajo, tipo de cesárea, semanas al parto, peso de los recién nacidos, tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes antes del parto, existencia de patología placentaria, tipo de uterotónico administrado etc., buscamos el mejor modelo predictivo de necesidad de tratamiento para la anemia.

Obteniendo que dicho modelo debería de incluir sólo dos variables, **un factor de riesgo que sería la presencia de patología placentaria** con un **OR de 13,56** y **un factor protector que sería el uso de carbetocina** como fármaco uterotónico preventivo de HPP post cesárea, con un **OR de 0,18**.

De tal forma que el mejor modelo matemático para predecir la necesidad de tratamiento para la anemia en nuestra muestra de estudio sería el siguiente:

$$\text{Tto Anemia} = - 0.085 - (1.662 * \text{tratamiento}) + (2.607 * \text{Patología placentaria})$$

5.6 TRATAMIENTO ADICIONAL:

Podemos valorar la eficacia de un fármaco en términos de reducción de la necesidad de uso de tratamientos adicionales con igual diana terapéutica, en nuestro caso la necesidad de usar tratamientos uterotónicos adicionales (Methergín® y/o misoprostol), así como por la reducción en la necesidad de administración de tratamientos para efectos secundarios a una falta de eficacia del fármaco a estudio, en nuestro caso a la necesidad de tratamientos para la anemia (ferroterapia IV y/o transfusión sanguínea) secundaria a una HPP por una falta de tono uterino adecuado.

Por todo lo anteriormente expuesto, nosotros estudiamos la necesidad de tratamientos adicionales (uterotónicos y/o para la anemia), nunca antes evaluado en ningún estudio, y obtuvimos que el uso de la carbetocina parece reducir la necesidad de tratamientos uterotónicos adicionales en las cesáreas en gestaciones gemelares, ya que presenta una **OR: 0,32**.

También sería importante destacar que en ninguna de la pacientes que recibieron carbetocina fueron necesarios ambos tipos de tratamientos, sin embargo en el grupo de la oxitocina 4 pacientes requirieron tanto de tratamiento uterotónico adicional como de tratamiento para la anemia.

Por ello parece que se trata de un fármaco más eficaz que la oxitocina a la hora de prevenir la HPP post cesárea en gestaciones gemelares. Dato a tener también en cuenta a la hora de establecer los costes generados por el uso de uno u otro uterotónico.

5.7 APGAR DE LOS RECIÉN NACIDOS:

En la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha, la administración de los fármacos uterotónicos se realiza tras la extracción fetal o tras el alumbramiento^{112,113,115,118,165}, por ello los posibles efectos secundarios de uno u otra medicación no tendrían repercusión sobre los resultados neonatales. Pero la existencia de grupos como el de Lanciprete¹¹⁹ que realizan la administración de los fármacos tras el parto del hombro anterior, nos llevo a analizar en nuestra muestra los resultados perinatales en términos de puntuación en el test de Apgar de los recién nacidos al minuto y a los 5 min de vida.

Datos no aportados en ningún estudio publicado hasta la fecha ni siquiera por los grupos de trabajo que abogan por la administración de los fármacos uterotónicos tras la salida del hombro anterior.

Del análisis de dichos resultados, hemos obtenido que si bien existe una cierta tendencia a un mejor puntuación en el test de Apgar en el primer gemelo con el uso de la carbetocina al primer minuto de vida, dicha diferencia no alcanzaba la significación estadística ni se mantenía al 5º minuto de vida.

En cuanto a la puntuación obtenida por el segundo gemelo al primer minuto de vida, a diferencia de lo que ocurriera con el primer gemelo, dicha diferencia a favor de una mejor puntuación en el test de Apgar con el uso de la carbetocina, si alcanza la significación estadística; aunque no se mantiene al quinto minuto de vida, por la rápida recuperación de los Apgar inferiores a 7 en ambos grupos de tratamiento, posiblemente porque en nuestro centro contamos con especialistas con amplia formación y experiencia en reanimación neonatal inmediata.

5.8 EFICIENCIA:

Debido a los efectos secundarios encontrados con el uso de la oxitocina, en los últimos años estamos asistiendo a un uso más restringido de la misma en las cesáreas y a estudios en los que se pretende evaluar si su administración en dosis mínimas podría disminuir los efectos adversos producidos por esta, sin disminuir la eficacia del fármaco y aumentar la tasa de HPP^{167,168,169,170}. Sin embargo existe una gran disparidad en la metodología empleada en los diferentes estudios así como en las dosis, vías y momento de administración de oxitocina, lo que dificulta en gran medida la realización de un protocolo y la evaluación de los estudios obtenidos. En el año 2012 se publicó en el *Anaesthesia Intensive Care* una revisión sistemática sobre dicho uso de dosis mínimas de oxitocina en la prevención de la HPP en las cesáreas¹⁷¹. Para ello se contó con 5 artículos que valoraban el uso de dosis mínimas en cesáreas electivas y dos estudios que lo hacían en cesáreas con trabajo de parto. Estos estudios incluidos en la revisión se trataban de estudios prospectivos randomizados, doble ciego (a excepción de un estudio que era único ciego).

Y dicha revisión concluye proponiendo el uso de bolos de oxitocina de 0,3 a 1 UI seguido de la perfusión de 20-40 UI en un litro de solución isotónica a pasar durante 4 horas. Dicho bolo podría repetirse hasta en dos ocasiones en caso de no alcanzar con un solo bolo el tono uterino deseado para las cesáreas electivas. Para las cesáreas con trabajo de parto, en las que ya se ha administrado previamente oxitocina y por ello podría existir una desensibilización del receptor, proponen una dosis mayor para el bolo, de 3 UI, seguida por las mismas dosis en la perfusión que en las cesáreas electivas. En caso de no alcanzar el tono uterino deseado en esta ocasión proponen la administración de un solo bolo más antes de pasar a usar uterotónicos adicionales. Destacar que los autores recogen la falta de evidencia científica, que permita la realización de una guía clínica. Por ello en un futuro sería conveniente realizar estudios que comparen las dosis mínimas de oxitocina con carbetocina. Ya que sí se obtienen resultados positivos con la

carbetocina en términos de necesidad de tratamientos adicionales cuando lo comparamos con dosis habituales de oxitocina, son esperables mejores resultados si se comparan con las dosis mínimas de oxitocina.

Si una pega se le ha puesto a la carbetocina desde alguna sociedades científicas como la RCOG, ha sido su coste. En la actualidad existen pocos estudios farmacoeconómicos. Pero contamos con uno publicado por una revista española en el año 2012¹⁰⁷. Este estudio no sólo compara la eficacia y los gastos de la carbetocina frente a las dosis habituales de la oxitocina si no lo más interesante es que lo compara también, frente al uso de lo que los autores denominan “bajas dosis de oxitocina”. Por tanto en este estudio se crearon tres grupos de tratamiento, uno el denominado “dosis bajas de oxitocina” en dicho grupo las pacientes reciben un bolo de 1UI seguido de una perfusión de 2,5 UI por hora durante 24 horas, lo que son 61 UI en total con un precio de 23,3€, otro grupo denominado “dosis habituales de oxitocina” en el cual las pacientes reciben una infusión continúa de 20 UI a $700 \text{ mUI} \times \text{min}^{-1}$ seguido de 10 UI/h durante 24 horas, por tanto en total recibían 255,2 UI, con un coste total de 106,2€ y por último el grupo de la carbetocina que recibió 100µgr de carbetocina con un coste de 30 euros. En este estudio llevan a cabo diferentes comparaciones. Por un lado se comparan las dosis habituales de oxitocina con carbetocina y se obtiene que el primer grupo tiene un sobrecoste de 76,2€. Este sobrecoste es superior si se comparan las dosis habituales de oxitocina frente a las dosis mínimas ya que el sobrecoste de las dosis habituales se estima que es de 82,5 euros. Y por último se compara el uso de la carbetocina con el uso a dosis bajas de oxitocina y se estima que la carbetocina presenta un sobrecoste de 6,70 euros. Si intentamos extrapolar estos resultados a nuestro estudio, nos encontramos con el gran inconveniente que incluso las dosis consideradas bajas por estos autores, son superiores a las dosis que nosotros empleamos por protocolo. Pero bien es verdad que en este estudio como no se encontraron diferencias en el uso de tratamientos adicionales posiblemente por el uso tan prolongado de oxitocina, no se tuvo en cuenta el gran el sobrecoste producido por ejemplo por la necesidad de tratamientos adicionales,

como una transfusión sanguínea no sólo en términos de medicación sino también en estancia hospitalaria, material fungible y personal sanitario entrenado.

La revisión de la Cochrane también establece la mayor eficiencia de la carbetocina, aunque basándose en un solo estudio mejicano publicado en el 2006¹⁶⁴. Este estudio fue el primer estudio publicado sobre la farmacoeconomía de la carbetocina¹⁷¹. Se trata de un estudio con numerosos sesgos, ya que se encuentra publicado únicamente a modo de abstract, y ello contribuye a que no quede bien establecido el modo de parto, la randomización y si se trata o no de un estudio ciego tanto para los participantes como para los investigadores. En este estudio se establecieron los costes de uso de carbetocina frente a oxitocina en un total de 152 mujeres. Y concluyen que la carbetocina se trata de un fármaco uterotónico más coste efectivo que la oxitocina, ya que presenta un coste medio por paciente de 3525 dólares frente a los 4054 dólares generados por el uso de la oxitocina.

Nuestra Sociedad Española de Ginecólogos y Obstetras también recoge en su protocolo de “ Fármacos uteroestimulantes” publicado en el 2012, que la carbetocina presenta un ligero menor coste por paciente que la oxitocina⁵⁵.

En nuestro estudio no evaluamos las diferencias económicas en ambos grupos, ya que además de las generadas por el propio fármaco, hay que añadir la de los fármacos adicionales, los días de hospitalización, la realización de una transfusión etc.

6 CONCLUSIONES:

El empleo de la carbetocina en lugar de la oxitocina en la prevención de la hemorragia post cesárea en gestaciones gemelares:

- 1- Disminuye la caída de los valores hematológicos (hemoglobina y hematocrito)
- 2- Disminuye la necesidad de transfusión sanguínea.
- 3- Disminuye la necesidad de tratamiento para la anemia.
- 4- Disminuye la necesidad de tratamientos adicionales.
- 5- Mejora la puntuación obtenida por el segundo gemelo en el test de Apgar al minuto de nacimiento.

7 BIBLIOGRAFÍA:

- 1 **Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp O, Moller AB, Daniels J, et al.** Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(6):323-33.
- 2 **Ramanathan G, Arulkumaran S.** Postpartum haemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28(11):967-73.
- 3 **World Health Organisation.** WHO Guidelines for the management of Postpartum Haemorrhage and Retained Placenta, 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598514_eng.
- 4 **ACOG Practice Bulletin.** Postpartum Hemorrhage. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 76, October 2006.
- 5 **Royal College of Obstetricians and Gynaecologist.** Prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Green-top Guideline no.52, 2009. <http://www.rcog.org.uk>.
- 6 **Dean L, Senikas V, Laonde AB, Ballerman C, Biringer A, Delaney M et al.** Active Mangement of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31(10):980-93.
- 7 **Amsalem H, Aldrich CJ, Oskamp M, Windrim R, Farine D.** Postpartum uterine response to oxytocin and carbetocin. *J Reprod Med* 2014;59(3-4):167-73.
- 8 **Dildy GA, Paine AR, George NC, Velasco C.** Estimating blood loss: can teaching significantly improve visual estimation?. *Obstet Gynecol* 2004; 104(3):601-6.
- 9 **Stafford I, Dildy GA, Clark SL, Belfort MA.** Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 199(5):511-7.

- 10 **Bose P, Regan F, Paterson.Brown S.** Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *Br J Obstet Gynaecol* 2006;113:919-24.
- 11 **Su CW.** Postpartum Hemorrhage. *Prim Care* 2012 Mar; 39(1):167-87.
- 12 **Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG.** Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol* 2009;114(6):1326-31.
- 13 **Hytten FE, Paintin DB.** Increase in plasma volume during normal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1963;70:402-7.
- 14 **Chesley LC.** Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112(3):440-50.
- 15 **Mukherjee S, Arulkumaran S.** Post-partum haemorrhage. *Obstet Gynecol Reprod Med* 2009; 19(5):121-26.
- 16 **Brace V, Kernaghan D, Penney G.** Learning from adverse clinical outcomes: major obstetric haemorrhage in Scotland, 2003–05. *BJOG* 2007;114:1388–96.
- 17 **Cameron MJ.** Definitions, vital statistics and risk factors and overview. En: Arulkumaran SS, Karoshi M, Keith LG, Laonde AB, B-Lynch, editors. A comprehensive textbook of Postpartum Haemorrhage. UK: Sapiens Publishing;2012 .p.133-46.
- 18 **Gizzo S, Patrelli T.S, Di Gangi S, Carrozzini M, Saccardi C, Zambon A, et al.** Which uterotonic is better to prevent the postpartum hemorrhage? Latest news in terms of clinical efficacy, side effects, and contraindications: a systematic review. *Reprod Sci* 2013;20(9):1011-9.
- 19 **Friedman AJ.** Obstetric hemorrhage. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:S44-8.

- 20 **Bonnet MP, Basso O.** Prohemostatic Interventions in Obstetric Hemorrhage. *Semin Tromb Hemost* 2012;38:259-64.
- 21 **Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Ford JB et al.** Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:55.
- 22 **Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, Vaughan J, Cameron CA.** Increased postpartum hemorrhage rates in Australia. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;98(3):237-43.
- 23 **Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ.** Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(4):353.
- 24 **Lutomski JE, Byrne BM, Devane D, Greene RA.** Increasing trends in atonic postpartum haemorrhage in Ireland: an 11-year population-based cohort study. *BJOG* 2012;119(3):306-14.
- 25 **Mehrabadi A, Liu S, Bartholomew S, Hutcheon JA, Kramer MS, Liston RM, et al.** Temporal trends in postpartum hemorrhage and severe postpartum hemorrhage in Canada from 2003 to 2010. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(1):21-33.
- 26 **Kramer MS, Dahhou M, Vallerand D, Liston R, Joseph KS.** Risk factors for postpartum hemorrhage: can we explain the recent temporal increase? *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(8):810-9.
- 27 **Mehrabadi A, Hutcheon JA, Lee L, Kramer MS, Liston RM, Joseph KS.** Epidemiological investigation of a temporal increase in atonic postpartum haemorrhage: a population-based retrospective cohort study. *BJOG* 2013;120(7):853-62.
- 28 **Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi**

- A, et al.** Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(5):449.
- 29 **Salkeld E, Ferris LE, Juurlink DN.** The risk of postpartum hemorrhage with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(2):230-4.
- 30 **Jimenez-Solem E.** Exposure to antidepressants during pregnancy - prevalences and outcomes. *Dan Med J* 2014;61(9):B4916.
- 31 **Salkeld E, Ferris LE, Juurlink DN.** The risk of postpartum hemorrhage with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(2):230-4.
- 32 **Beringer RM, Patteril M.** Puerperal uterine inversion and shock. *Br J Anaesthes* 2004;92:439-41.
- 33 **Baskett TF.** Acute uterine inversion: a review of 40 cases. *J obstet Gynaecol Can* 2002;24:953-6.
- 34 **Cook JR, Jarvis S, Knight M, Dhanjal MK.** Multiple repeat caesarean section in the UK: incidence and consequences to mother and child. A national, prospective, cohort study. *BJOG* 2013;120(1):85-91.
- 35 **Weeks AD, Mirembe FM.** The retained placenta-new insights into a old problema. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102:109-10.
- 36 **Ekerhovd E, Bullarbo M.** Sublingual nitroglycerin seems to be effective in the management of retained placenta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(2):222-5.
- 37 **Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU.** Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(5):1458-61.
- 38 **Clark SL, Koonings PP, Phelan JP.** Placenta previa/accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol* 1985;66(1):89-92.
- 39 **Makhseed M, el-Tomi N, Moussa M.** A retrospective analysis of

- pathological placental implantation-site and penetration. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;47(2):127-34.
- 40 **Sheiner E, Sarid L, Levy A, Seidman DS, Hallak M.** Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18(3):149-54.
 - 41 **Friedman AJ.** Obstetric hemorrhage. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27(4 Suppl):S44-8.
 - 42 **Ganchev RV nad Ludlam CA.** Acquired and congenital hemostatic disorders in pregnancy and the puerperium. En: Arulkumaran SS, Karoshi M, Keith LG, Laonde AB, B-Lynch, editors. *A comprehensive textbook of Postartum Haemorrhage*. UK: Sapiens Publishing;2012 .p.199-217.
 - 43 **Maier RV.** Approach to the patient with shock. In: Kasper DI, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2004:1600-6.
 - 44 **Lalonde A, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).** Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. FIGO Safe Motherhood and Newborn Health (SMNH) Committee. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;117(2):108-18.
 - 45 **Prendiville W, Elbourne D, Chalmers I.** The effects of routine oxytocic administration in the management of the third stage of labour: an overview of the evidence from controlled clinical trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95(1):3-16.
 - 46 **Begley CM,Gyte GML, Devane D,McGuire W,Weeks A.** Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Sys Rev* 2011;11:CD007412.

- 47 **Elbourne DR, Prendeville WJ, Carroli G, Wood J, McDonald S.** Prophylactic use of oxytocin in the third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev 2001;(4):CD001808.
- 48 **Manrique M, Munar F, Francés S, Suescun M.C, Motferrer N, Fernández C.** Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2012;59(2):91-97.
- 49 **Dyer RA, van Dyk D, Dresner A.** The use of uterotonic drugs during cesarean section. Int J Obstet Anesth. 2010;19(3):313-319.
- 50 **Arrowsmith S, Wray S.** Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. J Neuroendocrinol 2014;26(6):356-69.
- 51 **Gimpl G, Fahrenholz F.** The oxytocin receptor system: structure, function and regulation. Physiol Rev.2001;81(2):629-83.
- 52 **De Groot AN, Vree TB, Hekster YA, Pesman GJ, Sweep FC, Van Dongen PJ, et al.** Bioavailability and pharmacokinetics of sublingual oxytocin in male volunteers. J Pharm Pharmacol 1995;47:571-5.
- 53 **den Hertog CE, de Groot AN, van Dongen PW.** History and use of uterotonics. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;94(1):8-12.
- 54 **Lee HJ, Macbeth AH, Pagani Jh, Young WS.** Oxytocin: the great facilitator of the life. Prog Neurobiol 2009;88(2):127-51.
- 55 **SEGO.** Protocolos Asistenciales en Obstetricia. Fármacos uteroestimulantes, 2012. Disponible en: <http://www.prosego.com>.
- 56 **Ficha técnica del Syntocinon®.** Agencia Española del Medicamento. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/39393/FT_39393.pdf.
- 57 **Svaström M, Biber B, Hanes M, Johansson G, Näslund U, Balfors EM.** Signs of myocardial ischemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during C-section.Br J Anesth. 2008;100:683-9.

- 58 **Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JC.** Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD001808.
- 59 **Abdel-Aleem H, Singata M, Abdel-Aleem M, Mshweshwe N, Williams X, Hofmeyr GJ.** Uterine massage to reduce postpartum hemorrhage after vaginal delivery. *Int J Gynecol Obstet* 2010;111(1):32–6.
- 60 **Nordstrom L, Fogelstam K, Fridman G, Larsson A, Rydhstroem H.** Routine oxytocin in the third stage of labour: a placebo controlled randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:781–6.
- 61 **De Groot ANJA, Van Roosmalen J, Van Dongen PWJ, Borm GF.** A placebo-controlled trial of oral ergometrine to reduce postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:464–8.
- 62 **Ilancheran A, Ratnam SS.** Effect of oxytocics on prostaglandin levels in the third stage of labour. *Gynecol Obstet Invest* 1990;29:177–80.
- 63 **Pierre F, Mesnard L, Body G.** For a systematic policy of iv oxytocin induced placenta deliveries in a unit where a fairly active management of third stage of labour is yet applied: results of a controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;43:131–5.
- 64 **Poeschmann RP, Doesburg WH, Eskes TKAB.** A randomized comparison of oxytocin, sulprostone and placebo in the management of the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98: 528–30.
- 65 **Saito K, Haruki A, Ishikawa H, Takahashi T, Nagase H, Koyama M, et al.** Prospective study of intramuscular ergometrine compared with intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33(3):254–8.
- 66 **Sorbe B.** Active pharmacologic management of the third stage of labor. A comparison of oxytocin and ergometrine. *Obstet Gynecol* 1978;52:694–7.

- 67 **Orji E, Agwu F, Loto O, Olaleye O.** A randomized comparative study of prophylactic oxytocin versus ergometrine in the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101(2):129–32.
- 68 **Moodie JE, Moir DD.** Ergometrine, oxytocina and extradural analgesia. *Br J Anaes* 1976;48:571–4.
- 69 **Tansey EM.** Ergot to ergometrine: An Obstetric Renaissance?. *Clio Med* 2001;61:195-215.
- 70 **Ficha técnica del Methergín®.** Agencia Española del Medicamento. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/25658/FT_25658.pdf.
- 71 **Liabsuedtrakul T, Choobun T, Peeyananjarassri K, Islam QM.** Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005456.
- 72 **McDonald S, Abbott JM, Higgins SP.** Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD000201.
- 73 **Choy CMY, Lau WC, Tam WH, Yuen PM.** A randomised controlled trial of intramuscular syntometrine and intravenous oxytocin in the management of the third stage of labour. *BJOG* 2002;109:173–7.
- 74 **Khan G, Susheela JI, Chan T, Wani S, Hughes A, Stirrat G.** Abu Dhabi third stage trial: oxytocin versus syntometrine in the active management of the third stage of labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Med* 1995;58:147-51.
- 75 **McDonald SJ, Prendiville W, Blair E.** Randomised controlled trial of oxytocin alone versus oxytocin and ergometrine in active management of the third stage of labour. *Br Med J* 1993;307:1167–71.
- 76 **Yuen PM, Chan NST, Yim SF, Chang AMZ.** A randomised double blind comparison of syntometrine and syntocinon in the management of the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:377–80.

- 77 **Nieminen U, Jarvinen PA.** A comparative study of different medical treatments of the third stage of labour. *Ann Chirurig Gynaecol Fenniae* 1963;53:424–9.
- 78 **Mitchell GG, Elbourne DR.** The Salford third stage trial: oxytocin plus ergometrine versus oxytocin alone in the active management of the third stage of labour. *Online Journal of Current Clinical Trials* 1993;2:Doc 83.
- 79 **Allen R, O'Brien B.** Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2:159-68.
- 80 **Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC.** Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002;17:332–6.
- 81 **Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD.** Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997;90:88–92.
- 82 **Danielson KG, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PY, Bydgeman M.** Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol.* 1999 Feb;93(2):275-80.
- 83 **Khan Ru, El-Refaey H.** Pharmacokinetics and averse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labour. *Obstet Gynecol* 2003;101:968-74.
- 84 **Hofmeyer GJ, Walraven G, Gülmezoglu AM, Maholwana B, Alfirevic Z, Villa J.** Misoprostol to treat postpartum haemorrhage: a systematic review. *BJOG* 2005;112:547-53.
- 85 **Abdel-Aleem H, Villar J, Gulmezoglu AM, Mostafa SA, Youssef AA, Shokry M, et al.** The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum after postpartum oral administration. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108:25–8.

- 86 **Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Bankester D, Darney PD.** Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997;90:88-92.
- 87 **Foote EF, Lee DR, Karim A , Keane WF, Halstenson CE.** Disposition of misoprostol and its active metabolite in patients with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1995;35:384-9.
- 88 **Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM.** Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD000494.
- 89 **Benchimol M, Gondry J, Mention J, Gagneur O, Boulanger J.** Role of misoprostol in controlled delivery [Place du misoprostol dans la direction de la délivrance]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30(6):576–83.
- 90 **Hofmeyr GJ, Nikodem VC, de Jager M, Gelbart BR.** A randomised placebo controlled trial of oral misoprostol in the third stage of labour. *BJOG* 1998;105:971–5.
- 91 **Mobeen N, Durocher J, Zuberi NF, Jahan N, Blum J, Wasim S, et al.** Administration of misoprostol by trained traditional birth attendants to prevent postpartum hemorrhage in homebirths in Pakistan: a randomised placebo controlled trial. *BJOG* 2011;118:353–61.
- 92 **Walraven G, Blum J, Dampha Y, Sowe M, Morison L, Winikoff B, et al.** Misoprostol in the management of the third stage of labour in the home delivery setting in rural Gambia: a randomised controlled trial. *BJOG* 2005;112 (9):1277–83.
- 93 **Buekens P, Althabe F.** Postpartum haemorrhage: beyond the confrontation between misoprostol and oxytocin. *Lancet*. 2010;375:176-8.
- 94 **Winikoff B, Dabash R, Durocher J, Darwish E, Nguyen TN, León W, et al.** Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol

- versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2010;375:210-6.
- 95 **Weeks A.** Oral misoprostol for postpartum haemorrhage. *Lancet* 2006;368:2123.
 - 96 **Gülmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, et al.** WHO multi-centre randomised trial of Misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001;358:689–95.
 - 97 **Lumbiganon P, Hofmeyr J, Gülmezoglu AM, Pinol A, Villar J.** Misoprostol dose-related shivering and pyrexia in the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:304–8.
 - 98 **Khan R, El-Refaey H.** Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet & Gynecol* 2003;101(5):968–74.
 - 99 **Barth T, Jost K, Rychlick I.** Milk-ejecting and uterotonic activities of oxytocin analogues in rats. *Endocrinol Exp* 1975;9:35-41.
 - 100 **Atke A, Vilhardt H.** Uterotonic activity and myometrial receptor affinity of 1-deamino-1-carba-2 tyrosine(O-methyl)-oxytocin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;115:155-60.
 - 101 **Norström A, Andersson A, Vilhardt H.** Contractile effect of oxytocin and 1-deamino-2carba-2-tyrosine (0-methyl)-oxytocin in myometrial tissue from non-pregnant and term pregnant women. *Acta Endocrinol* 1990;122(5):566-8
 - 102 **Engström T, Barth T, Melin P, Vidhardt.** Oxytocin receptor binding and uterotonic activity of carbetocin and its metabolites following enzymatic degradation. *Eur J Pharmacol* 1998;355:203-10.
 - 103 **Hunter DJ, Schulz P, Wassenaar W.** Effect the carbetocin, a long-acting oxytocin analog on the postpartum uterus. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:60-7.

- 104 **Sweeney G, Holbrook AM, Levine M, Yip M, Alfredson K, Cappi S.** Pharmacokinetics of carbetocin, a long-acting oxytocin analogue, in non pregnant women. *Curr Ther Res* 1990;47:528-40.
- 105 **Ficha técnica de la carbetocina.** Agencia Española del Medicamento.
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68550/FT_68550.pdf.
- 106 **Peters NC, Duvetkot JJ.** Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2009;64:129-35.
- 107 **Ortíz-Gómez JR, Morillas-Ramírez F, Fornet-Ruiz I, Palacio-Abizanda FJ, Bermejo-Albares L.** Clinical and pharmacological study of the efficacy of carbetocin in elective caesareans compared to low and usual doses of oxytocin. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2013;60(1):7-15.
- 108 Ferring Inc. Product monograph: Duratocin (Carbetocin Injection).
<http://www.ferring.ca/media/1065/duratocin-product-monograph-march-2006-english.pdf>.
- 109 **Rath W.** Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147:15-20.
- 110 **Boucher M, Durocher F, Schulz P, Wassennar W.** Carbetocin to produce uterine contraction during Cesarean-section. A dose-ranging study. Proceedings of the 11th Annual Meeting-Society of Perinatal Obstetricians;1991 Jan 28-Feb 02; San Francisco, CA, USA. Abstract #556.
- 111 **Barton SR, Jackson A.** The safety and efficiency of carbetocin to control uterine bleeding following cesarean section. *Prenat Neonat Med* 1996;1:185.
- 112 **Boucher M, Horbay G, Griffin P, Deschamps Y, Desjarjins C, Schulz M, et al.** Double-blind, randomised comparison of carbetocin and

- oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing caesarean section. *J Perinatol*. 1998;18:202-7.
- 113 **Dansereau J, Joshi A, Helewsa M, Doran T, Lange I, Luther ER, et al.** Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in preventing of uterine atony after caesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:670-6.
- 114 **Borruto F, Treisser A, Comparetto C.** Utilization of carbetocin for prevention of postpartum haemorrhage after caesarean section: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:707-12.
- 115 **Attilakos G, Psaroudakis D.** Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind control trial. *BJOG* 2010;117:929-36.
- 116 **Triopon G, Goron A, Agenor J, et al.** Use of carbetocin in prevention of uterine atony during caesarean section. Comparison with oxytocin. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38:729-34.
- 117 **Cordovani D, Balki M, Seaward G, Farine G, Carvalho JC.** Carbetocin at elective caesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose. *Can J Anesth* 2012;59:751-7.
- 118 **De Bonis M, Torricelli M, Leoni L, Berti P, Ciani V, Puzzutiello R et al.** Carbetocin versus oxytocin after caesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with high risk of postpartum haemorrhage. *The J Maternal-Fetal and Neonatal Med* 2012; 25:732-5.
- 119 **Lanciprete G, Montagnoli C, Frigo M, Panetta V, Todde C, Zuppani B, et al.** Carbetocin versus oxytocin in caesarean section with high risk of postpartum haemorrhage. *J Prenat Med* 2013;7(1)12-8.
- 120 **Anandakrishnan S, Balki M, Farine D, Seaward G, Carvalho JC.** Carbetocin at elective caesarean delivery: a randomized controlled trial to

determine the effective dose, part 2. *Can J Anaesth* 2013;60(119):1054-60.

- 121 **Khan M, Balki M, Ahmed I, Farine D, Seaward G, Carvalho JC.** Carbetocin at elective cesarean delivery: a sequential allocation trial to determine the minimum effective dose. *Can J Anaesth* 2014;61(3):242-8.
- 122 **Van Dongen PWJ, Verbruggen MM, Groot AN de, Roosmalen J van, Sporken JM, Schulz M.** Ascending dose tolerance study of intramuscular carbetocin administered after normal vaginal birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;77:181-7.
- 123 **Boucher M, Nimrod CA, Tawagi GF, Meeker TA, Rennicks White RE, Varin J.** Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:481-8.
- 124 **Choy CM, Lau WC, Tam WH, Yuen PM.** A randomized controlled trial of intramuscular syntometrine and intravenous oxytocin in the management of the third stage of labour. *BJOG* 2002;109:173-7.
- 125 **Leung SW, Ng Ps, Wong WY, Cheung TH.** A randomised trail of carbetocin versus syntometrine in the management of the third satage of labour. *BJOG* 2006;113:1459-64.
- 126 **Ngan L, Wong K, Martins R.** Carbetocin versus a combination of oxytocin and ergometrine in control of postpartum blood loss. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;97:152-3.
- 127 **Nirmala K, Zainuddin AA, Ghani NA, Zulkifli S, Jamil MA.** Carbetocin versus syntometrine in prevention of post-partum hemorrhage following vaginal delivery. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:48-54.
- 128 **Su LL, Rauff M, Cahn YH, Mohamad Suphan N, Lau T, Biswas A, Chong Y.** Carbetocin versus syntometrine for the third stage of labour

following vaginal delivery-a double-blind randomised controlled trial. *BJOG* 2009;116:1461-6.

- 129 **Askar AA, Ismail MT, El-Ezz AA, Rabie NH.** Carbetocin versus syntometrine in the management of third stage labor following vaginal delivery. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(6):1359-65.
- 130 **McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS.** Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database of Sys Rev* 2013;7:CD004074.
- 131 **Brandt ML.** The mechanism and management of the third stage of labour. *Am J Obstet Gynecol* 1933;25:662-67.
- 132 **Herman A, Weinraub Z, Bukovsky I, Arieli S, Zabow P Caspi E, et al.** Dynamic ultrasonographic imaging of the third stage of labor: new perspectives into third-stage mechanisms. *A J Obstet Gynecol* 1993;168(5):1496-9.
- 133 **Weeks AD.** The retained placenta. *Afr Health Sci* 2001;1(1):36-41.
- 134 **Magann EF, Doherty DA, Briery CM, Niederhauser A, Morrison JC.** Timing of placental delivery to prevent post-partum haemorrhage: lessons learned from an abandoned randomized clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46(6):549-51.
- 135 **Wood J, Rogers J.** The third stage of labour. In: Alexander J, Levy V, Roth C editor(s). *Midwifery practice: core topics 2*. London: MacMillan Press Ltd, 1997.
- 136 **Soltani H, Poulouse TA, Hutchon DR.** Placental cord drainage after vaginal delivery as part of the management of the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Sep 7;(9):CD004665.
- 137 **Mori R, Nardin JM, Yamamoto N, Carroli G, Weeks A.** Umbilical vein injection for the routine management of third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3:CD006176.

- 138 **Varatharajan L, Chandraharan E, Sutton J, Lowe V, Arulkumaran S.** Outcome of the management os massive postpartum hemorrhage using the algorith "HEMOSTASIS". *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113(2):152-4.
- 139 **Ananth CV, Chauhan SP.** Epidemiology of twinning in develop countries. *Semin Perinatol* 2012;36(3):156-61.
- 140 **Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Mathews TJ.** Births: final data for 2011. *Natal Vital Stat Rep* 2013;62(1):1-69.
- 141 **Castellanos P, Martínez L, Seco C, Huertas MA.** Definición y conceptos generales. *Embriología y Fisiopatología*. En: Huertas MA, Martínez L. *Gestación gemelar. Manejo y tratamiento*. España. Editorial Glosa;2010.p23-35.
- 142 **Lambalk CB, Boomsma DI, De Boer L, De Koning CH, Schoute E, Popp-Snijders C, et al.** Increased levels and pulsatility of follicle-stimulating hormone in mothers of hereditary dizygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):481-6.
- 143 **D'Angelo DV, Whitehead N, Helms K, Barfield W, Ahluwalia IB.** Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no treatment. *Fertil Steril* 2001;96(2):314-320.
- 144 **Dickey RP.** The relative contribution of assisted reproductive technologies and ovulation induction to multiple births in the Unated States 5 years after the Society fos Assisted Reproductive Technology / American SOciety for Reproductive Medicine recommendation to limit the number of embryos transferred. *Ferti Steril* 2007;88(6):1554-61.
- 145 **Huertas MA, González AI.** Análisis de la probemática de la gestación gemelar. *Epidemiología. Consecuencias sociosanitarias*. En:

- Huertas MA, Martínez L. Gestación gemelar. Manejo y tratamiento. España. Editorial Glosa;2010.p13-21.
- 146 **Rao A, Sairam S, Shehata H.** Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(4):557-76.
- 147 **Young BC, Wylie BJ.** Effects of twin gestation on maternal morbidity. *Semin Perinatol* 2012;36(3):162-8.
- 148 **Lynch A, McDuffie R Jr, Murphy J, et al.** Preeclampsia in multiple gestation: The role of assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol* 2002;99:445-51.
- 149 **Goodnight W, Newman R.** Optimal nutrition for improved twin pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2009;114(5):1121-34.
- 150 **Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM.** Placenta previa in singleton and twin births in the United States, 1989 through 1998: A comparison of risk factor profiles and associated conditions. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):275-81.
- 151 **Conde-Agudelo A, Belizán JM, Lindmark G.** Maternal morbidity and mortality associated with multiple gestations. *Obstet Gynecol* 2000;95:899-904.
- 152 **Lee HC, Gould JB, Boscardin WJ, El-Sayed YY, Blumenfeld YJ.** Trends in cesarean delivery for twin births in the United States . *Obstet Gynecol* 2011;118(5):1095-101.
- 153 **Liu S, Liston RM, Joseph KS, Heaman M, Sauve R, Kramer MS.** Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. *CMAJ* 2007;176(4):455-60.
- 154 **Demetz J, Clouqueur E, D'Haveloose A, Staelen P, Ducloy A, Subtil D.** Systematic use of carbetocin during cesarean delivery of multiple pregnancies: a before-and after study. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:875-80.

- 155 **Guasch E, Alsina E, Díez J, Ruiz R, Gilsanz F.** Hemorragia obstétrica: estudio observacional sobre 21.726 partos en 18 meses. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2009;56(3):139-46.
- 156 **Moertl M, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang U, Schlembach D.** Hemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. *BJOG* 2011;118:1349-56.
- 157 **Gamboa G, Bolado P, Álvarez J.** Indicadores bioquímicos de daño miocárdico posterior a carbetocina durante la cesárea. *Rev Med Inst Seguro Soc* 2012; 50(5):477-480.
- 158 **Rosseland LA, Hauge TH, Grindheim G, Stubhaug A, Langesæter.** Changes in blood pressure and cardiac output during cesarean delivery: the effects of oxytocin and carbetocin compared with placebo. *Anesthesiology* 2013;119:541-51.
- 159 **Reyes OA, Gonzalez GM.** Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in patients with severe preeclampsia: a double-blind randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(11):1099-104.
- 160 **Patel A, Goudar SS, Geller SE, Kodkany BS, Edlavitch SA, Wagh K, et al.** Drape estimation vs. visual assessment for estimating postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;93(3):220-4.
- 161 **Zhang WH, Deneux-Tharaux C, Brocklehurst P, Juszczak E, Joslin M, Alexander S.** Effect of a collector bag for measurement of postpartum blood loss after vaginal delivery: cluster randomised trial in 13 European countries. *BMJ* 2010;340:c293.
- 162 **Jin B, Du Y, Zhang F, Zhang K, Wang L, Cui L.** Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Matern Fetal Neonatal Med* 2015;12:1-8.

- 163 **Elgafor el Sharkwy IA.** Carbetocin versus sublingual misoprostol plus oxytocin infusión of postpartum hemorrhage at cesarean section in patients with risk factors: a randomized, open trail study. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(6):1231-6.
- 164 **Su LL, Chong YS, Samuel M.** Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD005457.
- 165 **Ortiz SR, Perez RA, Hernandez RS, Casorena MI, Cristobal FG, Gonzalez MA, et al.** Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage: a randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.09.010>.
- 166 **Higgins L, Mechery J, Tomlinson AJ.** Does carbetocin for prevention of postpartum haemorrhage at caesarean section provide clinical or financial benefit compared with oxytocin? *J Obstet Gynaecol* 2011;31(8):732-9.
- 167 **Carvalho JCA, Balki M, Kingdom J, Windrim R.** Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study. *Obstet Gynecol* 2004;104:1005-10.
- 168 **Balki M, Ronayne M, Davies S, Fallah S, Kingdom J, Windrim R et al.** Minimum oxytocin dose requirement after cesarean delivery for labor arrest. *Obstet Gynecol* 2006;107:45-50.
- 169 **Sartain JB, Barry JJ, Howat PW, McCormack DI, Bryant M.** Intravenous oxytocin bolus of 2 units is superior to 5 units during elective Caesarean section. *Br J Anaesth* 2008;101:822-6.
- 170 **Butwick AJ, Coleman L, Cohen SE, Riley ET, Carvalho B.** Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective Caesarean delivery. *Br J Anaesth* 2010;104(3):338-43.
- 171 **Stephens LC, Bruessel T.** Systematic review of oxytocin dosing at caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 2012;40(2):247-52.

- 172 **Del Angel-Garcia G, Garcia-Contreras F, Constantino- Casas P, Nevarez-Sida A, Lopez-Gonzalez N, Garcia- Constantino M, et al.** Economic evaluation of carbetocin for the prevention of uterine atony in patients with risk factors in Mexico. Value in Health 2006;9(6):A254.
- 173 **Friedman AJ, Chen Z, Ford P, Johnson CA, Lopez AM, Shander A y col.** Iron deficiency anemia in women across the life span. J Womens Health 2012;21(12):1282-9.

8 ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE ANESTESIA.**INGRESO EN REANIMACIÓN**

Fecha:

Paciente de _____ años intervenida de cesárea por

NICE:

Antecedentes obstétricos: G ____ A ____ P ____ C ____

AP

PREOPERATORIO: ANALÍTICA:**INTRAOPERATORIO**

Anestesia

Profilaxis antibiótica con

Se canaliza vía

G. Hidratación: coloides:

cristaloides:

Sangrado:

Útero contraído.

Syntocinon.

Duratobal:

Diuresis

Incidencias intraoperatorias

POSTOPERATORIO

Ingresa en reanimación bajo los efectos de la anestesia

ACP

Abdomen

Útero


MMII

Complicaciones

Se solicita analítica y se pauta tratamiento.

Firmado:

ANEXO 2: HOJA QUIRÚRGICA DE ENFERMERÍA.

 HOSPITAL Hospital Universitario La Paz Hospital de Cardiología Hospital Carlos III Comunidad de Madrid		N.º Historia Clínica 	
Servicio: _____ Planta: _____ Habitación: _____ Cama: _____		Nombre _____ 1.º Apellido _____ 2.º Apellido _____ Fecha de nacimiento ____ / ____ / ____ Sexo ____	
HOJA DE ENFERMERÍA CIRCULANTE			
Visita preoperatoria: <input type="checkbox"/> Preparac. quirúrg.: <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> Comprobac. identificación: <input type="checkbox"/> Comprobac. grupo sanguíneo: <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Programada <input type="checkbox"/> Ingresado <input type="checkbox"/> Urgente <input type="checkbox"/> Ambulante Cama <input type="checkbox"/>	
FECHA	QUIROFANO	SERVICIO / secc.: _____	
Llega al Bloque Entrada en Quirófano Inicio de Intervención Final de Intervención Salida de Quirófano Salida del Bloque	<div style="border: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div>	CIRUJANO 1: _____ (MIR) CIRUJANO 2: _____ (MIR) CIRUJANO 3: _____ (MIR) ANESTESISTA: _____ INSTRUMENTISTA: _____ CIRCULANTE: _____ PERFUSIONISTA: _____	
DIAGNÓSTICO: _____ INTERVENCIÓN: (Cód.) _____ SUSPENDIDA POR: _____			
TIPO DE ANESTESIA: <input type="checkbox"/> General <input type="checkbox"/> raquí (Intrad.) <input type="checkbox"/> Epidural <input type="checkbox"/> Regional <input type="checkbox"/> Retrobulbar <input type="checkbox"/> Local <input type="checkbox"/> Sedación <input type="checkbox"/> Sin anestesia <input type="checkbox"/> Otro			
MONITOR ECG <input type="checkbox"/> P.A. <input type="checkbox"/> P.V. <input type="checkbox"/> P.X. <input type="checkbox"/> Capn. <input type="checkbox"/>	VÍAS Periférico <input type="checkbox"/> Central <input type="checkbox"/> SONDA Nasogás. <input type="checkbox"/> Vesical <input type="checkbox"/>	Fluidoterapia <input type="checkbox"/> vol. _____ Sangre <input type="checkbox"/> vol. _____ Hemoderiv. <input type="checkbox"/> vol. _____ Diuresis <input type="checkbox"/> vol. _____ Drenajes _____ Medicación campo quir. _____ MUESTRAS ENVIADAS Hematología <input type="checkbox"/> Anatomía <input type="checkbox"/> Intraoperat. <input type="checkbox"/> Bacteriología <input type="checkbox"/> Bioquímica <input type="checkbox"/> Citología <input type="checkbox"/> Pru. Cruzadas <input type="checkbox"/> Gasometría <input type="checkbox"/> Otra <input type="checkbox"/>	
Placa bisturí <input type="checkbox"/> región: _____ ISQUEMIA (región y tiempos) 1.ª Inicio _____ fin _____ 2.ª Inicio _____ fin _____ Radioscopia <input type="checkbox"/> Torundas <input type="checkbox"/> Instrumental <input type="checkbox"/>		Gasas <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 15px;"></div> Compresas <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 15px;"></div> Material - Implantes <input type="checkbox"/> _____	
CIRUGÍA: <input type="checkbox"/> Limpia <input type="checkbox"/> Limpia-Contaminada <input type="checkbox"/> Contaminada <input type="checkbox"/> Sucia			
DESTINO: <input type="checkbox"/> U.C.I. <input type="checkbox"/> REA <input type="checkbox"/> Un. Enferm. _____ <input type="checkbox"/> Domicilio <input type="checkbox"/> Hosp. de Día <input type="checkbox"/> Exitus			
OBSERVACIONES: <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div>			
Firma de la enfermera circulante _____			43.00